

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-524444

(P2002-524444A)

(43) 公表日 平成14年8月6日(2002.8.6)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
C 0 7 D 207/12		C 0 7 D 207/12	4 C 0 3 7
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 45/00	4 C 0 5 5
A 6 1 P 25/04		A 6 1 P 25/04	4 C 0 6 3
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1 4 C 0 6 9
C 0 7 D 209/04		C 0 7 D 209/04	4 C 0 8 4

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 340 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-568824(P2000-568824)
(86) (22) 出願日 平成11年6月16日(1999.6.16)
(85) 翻訳文提出日 平成13年3月9日(2001.3.9)
(86) 国際出願番号 PCT/US99/13680
(87) 国際公開番号 WO00/14065
(87) 国際公開日 平成12年3月16日(2000.3.16)
(31) 優先権主張番号 09/150, 369
(32) 優先日 平成10年9月9日(1998.9.9)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 アドロー コーポレイション
アメリカ合衆国 19355 ペンシルバニア
州 マルバーン, フェニクスビル ピケ
371
(72) 発明者 ジャン, ウエイ ユアン
アメリカ合衆国 19426 ペンシルバニア
州 カレッジビル, ハンシッカー ドラ
イブ 154
(72) 発明者 メイコック, アラン エル.
アメリカ合衆国 19355 ペンシルバニア
州 マルバーン, スタンフォード ドラ
イブ 1908
(74) 代理人 弁理士 大竹 正悟

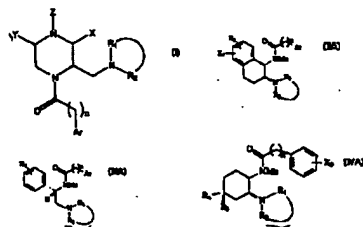
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 κ アゴニスト化合物およびその薬学的製剤

(57) 【要約】

本発明は、式 (I)、(I I A)、(I I I A) 及び (I V A) の化合物、それらの製造工程、薬学的組成物並びにそれらのカプアゴニストとしての使用に関するものである。

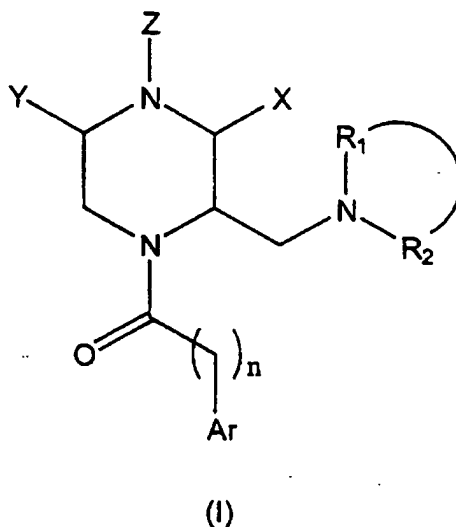
【化1】



【特許請求の範囲】

【請求項1】 式I

【化1】



【式中、

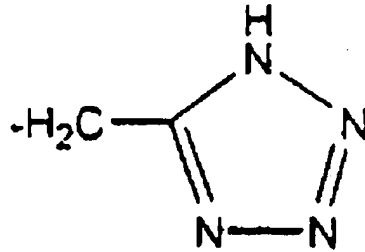
n は、1～3であり；

R_1 および R_2 は、独立に、 CH_3 ； $-(CH_2)_m$ （ここでの m は4～8である）； $-CH_2CH(OH)(CH_2)_2-$ ； $-CH_2CH(F)(CH_2)_2-$ ； $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ ；または $-(CH_2)_2CH=CHCH_2-$ であり；

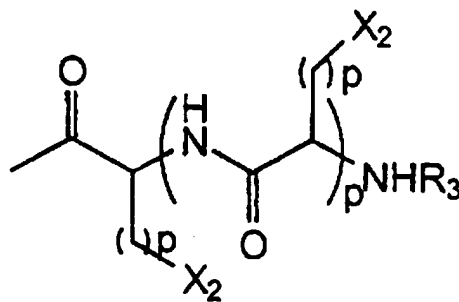
Ar は、非置換または一若しくは二置換フェニル（ここでの置換基は、ハロゲン、 OCH_3 、 SO_2CH_3 、 CF_3 、アミノ、アルキル、および3,4-ジクロロからなる群から選択される）；ベンゾチオフェニル；ベンゾフラニル；ナフチル；ジフェニルメチル；または9-フルオレンであり；

Z は、 $-P(O)(OBn)_2$ ； $-P(O)(OH)_2$ ； $-(CH_2)_pC(O)NHOH$ ； $-(CH_2)_pCO_2H$ ； $-SO_2CH_3$ ； $-SO_2NH_2$ ； $-CO(CH_2)_pCH(NH_2)(CO_2H)$ ； $-COCH(NH_2)(CH_2)_pCO_2H$ ； $-CO_2CH_3$ ； $-CONH_2$ ； $-(CH_2)_pO(CH_2)_pCO_2H$ ； $-(CH_2)_pO(CH_2)_pCONHOH$ ； $-(CH_2)_pNH SO_2CH_3$ ； $-(CH_2)_pNHC(S)NHCH(CO_2H)(CH_2)_pCO_2H$ ； $-(CH_2)_pSO_3H$ ；または

【化2】



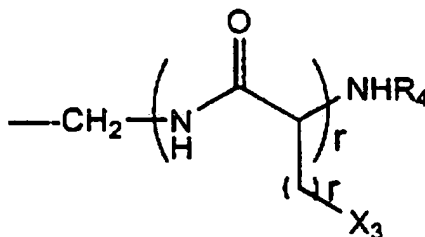
であるか、
或いはZは、
【化3】



〔式中、
 p は、 $0 \sim 20$ であり；
 R_3 は、 $-H$ または $-Ac$ であり；
 X_2 は、 $-CO_2H$ ； $-NH SO_2 CH_3$ ； $NHP(O)(OBn)_2$ ； $NHP(O)(OH)_2$ ； $-OP(O)(OBn)_2$ ；または $OP(O)(OH)_2$ である〕
 であり、
 X および Y は、独立に、 $-CH_2 NH SO_2 CH_3$ 、 $-CH_2 NHP(O)(OBn)_2$ 、 $-CH_2 NHP(O)(OH)_2$ 、 $-CH_2 OP(O)(OBn)_2$ 、 $-CH_2 OP(O)(OH)_2$ 、 $-(CH_2)_q O(CH_2)CO_2H$ 、 $-(CH_2)_q O(CH_2)$

q SO_3H 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{CHNHOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{S})\text{NH}$
 $\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{H}$ 、または

【化4】



〔式中、

q は、1～20であり、

r は、1～20であり、

R_4 は、 $-\text{H}$ または $-\text{Ac}$ であり、

X_3 は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ ； $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{NHP}(\text{O})(\text{OBn})_2$ ； $-\text{NHP}(\text{O})(\text{OH})_2$ ； $-\text{OP}(\text{O})(\text{OBn})_2$ ；または $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ である〕
 である〕

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】 メチル-4-[2-グリシル-4-(トリフルオロメチルフェニル)アセチル]-3-(R,S)-[(1-ピロリジニル)-メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート；

メチル-4-[(2-[N,N-ビス-メチルスルホンアミド]-4-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]-3-(R,S)-[(1-ピロリジニル)-メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート二塩酸塩；

メチル-4-[(2-[N-メチルスルホンアミド]フェニル)アセチル]-3-(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩；

メチル-4-[(2-[N,N-ビス-メチルスルホンアミド]フェニル)アセチル]-3-(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート二塩酸塩；

メチル-4-[(2-[N-メチルアミノ]スルファミル]フェニル)アセチル]-3-

-(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート塩
酸塩；

メチル-4-[-4-[N-メチルアミノ)スルファミル]フェニル]アセチル]-3
-(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート塩
酸塩；

4-トリフルオロアセチル-1-[(トランス-3-フラナシルレート]-2-(R,
S)-(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩；

4-トリフルオロアセチル-1-[-4-トリフルオロメチルフェニル]アセチ
ル]-2-(R,S)-(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩；

メチル-4-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-3-(R,S)-[(4'-メ
チルピペラジンカルボキシレート)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート塩
酸塩；

メチル-4-[(4-a,a,a-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]-3-(
R,S)-[3-(S)-(4'-a,a,a-トリフルオロメチルフェニルアセテート)
-1-(ピロリジニル)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩；

メチル-4-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-3-(R,S)-[(2-(S)-
ピロリジンメチル-3',4'-ジクロロフェニルアセテート)メチル]-1-ピ
ペラジンカルボキシレート塩酸塩；

メチル-4-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-3-(R)-[(2-(S)-
ピロリジンメタノール)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩；

メチル-4-[(2-ニトロ-4-a,a,a-トリフルオロメチルフェニル)アセ
チル]-3-(R,S)-[(2-(S)-ピロリジンメタノール)メチル]-1-ピペラ
ジンカルボキシレート塩酸塩；

メチル-4-[(4-メチルスルホニルフェニル)アセチル]-3-(R,S)-[(2-
(S)-ピロリジンメチル-4'-メチルスルホニルフェニルアセテート)メチル
]-1-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩；

メチル-4-[(4-メチルスルホニルフェニル)アセチル]-3-(R,S)-[(2-
(S)-ピロリジンメタノール)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート塩酸
塩；

メチル-4-[(2-アミノ-4-a,a,a-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]-3-(R,S)-[(2-(S)-ピロリジンメタノール)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩；

メチル-4-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[3-(S)-(3',4'-ジクロロフェニルアセテート)-1-(ピロリジニル)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩；

4-アセチル-1-[3-(N-メチルスルホンアミド)フェニル]アセチル-2-(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩；

4-アセチル-1-[(2-アセチルアミドフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩；

4-アセチル-1-[(4-アセチルアミドフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩；

4-アセチル-1-[(4-メチルスルホニル)フェニル]アセチル]-2-(R,S)-[3-(S)-(4'-メチルスルホニルフェニルアセテート)-1-(ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩；

4-アセチル-1-[(4-a,a,a-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[3-(S)-(4'-a,a,a-トリフルオロメチルフェニルアセテート)-1-(ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩；

4-アセチル-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[3-(S)-(3',4'-ジクロロフェニルアセテート)-1-(ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩；

4-アセチル-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[(2-(S)-ピロリジンメチル-3',4'-ジクロロフェニルアセテート)メチル]ピペラジン塩酸塩；

4-アセチル-1-[(4-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[2-(S)-ピロリジンメチル-4'-トリフルオロメチルフェニルアセテート)メチル]ピペラジン塩酸塩；

4-アセチル-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[(2-(S)-ピロリジンメタノール)メチル]ピペラジン塩酸塩；

4-アセチル-1-[(4-メチルスルホニルフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[(2-(S)-ピロリジンメチル-4'-メチルスルホニルフェニルアセテート)メチル]ピペラジン塩酸塩；

4-アセチル-1-[(4-メチルスルホニルフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[(2-(S)-ピロリジンメタノール)メチル]ピペラジン塩酸塩；

4-アセチル-1-[(4-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[(2-(S)-ピロリジンメタノール)メチル]ピペラジン塩酸塩；

4-ホルミル-1-[(2-N-メチルスルファミルフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩；

4-カルボニルイミダゾール-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(R)-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩；

4-アリル-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(R)-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩；

4-アセチル-1-[(2-ピリジル)アセチル]-2-(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩；

4-ホルミル-1-[(2-ピリジル)アセチル]-2-(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩；

メチル-4-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-3-(S)-[(2-(S)-ピロリジンメタノール)メチル]-1-ピペラジincarボキシレート塩酸塩；

4-メタンスルホニル-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[3-(S)-メタンスルホネート-1-(ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩；

4-メチルスルホニル-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[3-(S)-(3',4'-ジクロロフェニルアセテート)-1-(ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩；

4-メチルスルホニル-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[(3-(S)-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩；

4-メチルスルホニル-1-[(4-a,a,a-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[3-(S)-(4'-a,a,a-トリフルオロメチルフェ

ニルアセテート)－1－(ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩；および
 4－メチルスルホニル－1－[(4－a,a,a－トリフルオロメチルフェニル)アセチル]－2－(R,S)－[(3－(S)－ヒドロキシ－1－ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩、
 4－アセチル－1－[(3,4－ジクロロフェニル)アセチル]－2－(S)－[(3'－(S)－ヒドロキシ－1－ピロリジン)メチル]－ピペラジン塩酸塩、
 4－アセチル－1－[(3,4－ジクロロフェニル)アセチル]－2－(R)－[(3'－(R)－ヒドロキシ－1－ピロリジン)メチル]－ピペラジン塩酸塩、
 4－アセチル－1－[(3,4－ジクロロフェニル)アセチル]－2－(S)－[(3'－(R)－ヒドロキシ－1－ピロリジン)メチル]－ピペラジン塩酸塩からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 薬学的に許容される担体に請求項2の化合物を含む薬学的組成物。

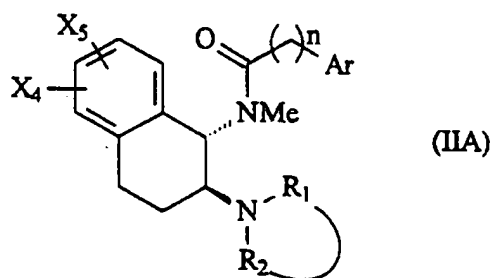
【請求項4】 患者の痛覚過敏を処置する方法であって、上記患者に有効量の請求項2の化合物を投与することを含む上記方法。

【請求項5】 患者の痛覚過敏を処置する方法であって、上記患者に有効量の請求項3の薬学的組成物を投与することを含む上記方法。

【請求項6】 請求項2の化合物並びに抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗炎症剤、またはその混合物を薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物。

【請求項7】 式IIA

【化5】



〔式中、

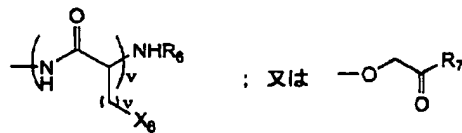
n は、1～3であり、

R_1 および R_2 は、独立に、 CH_3 ； $-(CH_2)_m$ （ここでの m は、4～8である）； $-CH_2CH(OR)(CH_2)_2-$ （ここでの R は、 H 、アルキル、アシルまたはアロイルである）； $CH_2CH(F)(CH_2)_2-$ ； $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ ；または $-(CH_2)_2CH=CHCH_2-$ であり；

A_r は、一または二置換フェニル（ここでの置換基は、ハロゲン、 OCH_3 、 OH 、 SO_2CH_3 、 CF_3 、 NH_2 、アルキル、 CN 、非置換および置換スルファモイル基からなる群から選択される）；または $-NH(CH_2)_uCO_2R'$ ； $-NH(CH_2)_u(CH=CH)_u(CH_2)CO_2R'$ ； $-NHCO(CH_2)_u(CH=CH)_u(CH_2)_uCO_2R'$ ； $-NHP(O)(OBn)_2$ ； $-NHP(O)(OR')_2$ ； $-(CH_2)_uNH SO_2CH_3$ ； $-(CH_2)_uNHC(S)NHCH(CO_2R')(CH_2)_uCO_2R'$ ； $-CONHOH$ ；または $-(CH_2)_uCONHOH$ （ここでの u は0～5であり、 R' は H または低級アルキルである）により置換された A_r であるか；

或いは A_r は、

【化6】



〔式中、

R_6 は、 $-H$ または $-Ac$ であり、 X_8 は、 $-CO_2H$ ； $-NH SO_2CH_3$ ； $-NHP(O)(OBn)_2$ ； $-NHP(O)(OH)_2$ ； $-OP(O)(OBn)_2$ ；または $-OP(O)(OH)_2$ であり、 R_7 は、 $-NH(CH_2)_vCO_2H$ ； $-NH(CH_2)_vCH(NH_2)(CO_2H)$ ； $-NHCH(CO_2H)(CH_2)_vNH_2$ ； $-NH(CH_2)_vSO_3H$ ； $-NH(CH_2)_vPO_3H_2$ ； $-NH(CH_2)_vNHC(NH)NH_2$ ；または $-NHCH(CO_2H)(CH_2)_vCO_2H$ であり、 v は1～20である]

であり；

X_4 および X_5 は、独立に、H；ハロゲン；OH； OCH_3 ； CF_3 ； NO_2 ； NH_2 ；アシル、カルバメート、アルキルまたはアリールスルホネートで置換されたアミノ； COR' （ここでの R' は、OH、アミド、アルコキシ、アリールオキシまたはヘテロアリールオキシである）である]

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項8】 薬学的に許容される担体に請求項7の化合物を含む薬学的組成物。

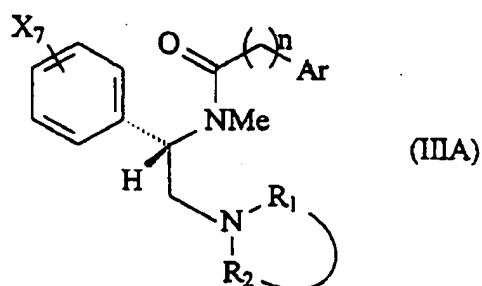
【請求項9】 患者の痛覚過敏を処置する方法であって、上記の患者に有効量の請求項7の化合物を投与することを含む上記方法。

【請求項10】 患者の痛覚過敏を処置する方法であって、上記の患者に有効量の請求項8の薬学的組成物を投与することを含む上記方法。

【請求項11】 請求項7の化合物並びに抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗炎症剤またはその混合物を薬学的に許容される担体に含む薬学的組成物。

【請求項12】 式IIIA

【化7】



[式中、

n は1～3であり、

R_1 および R_2 は、独立に、 CH_3 ； $-(CH_2)_m$ （ここでの m は4～8である）； $-CH_2CH(OR)(CH_2)_2-$ （ここでの R は、H、アルキル、アシルまたはアロイルである）； $CH_2CH(F)(CH_2)_2-$ ； $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ ；または $-(CH_2)_2CH=CHCH_2$ であり；

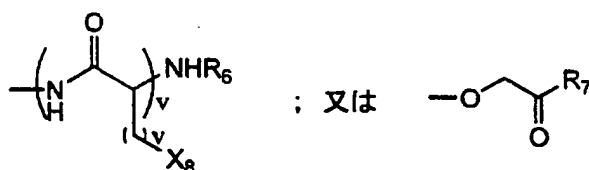
Ar は、一または二置換フェニル（ここでの置換基は、ハロゲン、 OCH_3 、 O

H、 SO_2CH_3 、 CF_3 、 NH_2 、アルキル、CN、非置換および置換スルファモイル基からなる群から選択される)であり;

A_rはまた、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_u\text{CO}_2\text{R}'$; $-\text{NH}(\text{CH}_2)_u(\text{CH}=\text{CH})_u(\text{CH}_2)_u\text{CO}_2\text{R}'$; $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_u(\text{CH}=\text{CH})_u(\text{CH}_2)_u\text{CO}_2\text{R}'$; $-\text{NHP}(\text{O})(\text{OBn})_2$; $-\text{NHP}(\text{O})(\text{OR}')_2$; $-(\text{CH}_2)_u\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$; $-(\text{CH}_2)_u\text{NHC}(\text{S})\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{R}')(\text{CH}_2)_u\text{CO}_2\text{R}'$; $-\text{CONH}\text{OH}$; または $-(\text{CH}_2)_u\text{CONH}\text{OH}$ (ここでのuは0~5であり、R'はHまたは低級アルキルである) により置換されていてもよく、

或いはA_rは、

【化8】



〔式中、

R₆ は、 $-\text{H}$ または $-\text{Ac}$ であり、X₈ は、 $-\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$; $-\text{NHP}(\text{O})(\text{OBn})_2$; $-\text{NHP}(\text{O})(\text{OH})_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OBn})_2$; または $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ であり、R₇ は、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_v\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{NH}(\text{CH}_2)_v\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CO}_2\text{H})$; $-\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{H})(\text{CH}_2)_v\text{NH}_2$; $-\text{NH}(\text{CH}_2)_v\text{SO}_3\text{H}$; $-\text{NH}(\text{CH}_2)_v\text{PO}_3\text{H}_2$; $-\text{NH}(\text{CH}_2)_v\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$; または $-\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{H})(\text{CH}_2)_v\text{CO}_2\text{H}$ であり、vは1~20である]

であり;

X₇ は、H; ハロゲン; OH; OCH_3 ; CF_3 ; NO_2 ; NH_2 ; アシル、カルバメート、アルキルまたはアリールスルホネートにより置換されたアミノ; COR' (ここでのR'は、OH、アミド、アルコキシ、アリールオキシまたはヘテロアリールオキシである) である]

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項13】 N-[(4-トリフルオロメチルフェニル)-N-メチル-

N-{[1 S]-1-フェニル-2-[1-ピロリジニル]エチル}アセトアミド]グリシン塩酸塩；

2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(1 R, S)-1-(3-スルファミドフェニル)-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド塩酸塩；

2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-N-メチル-N-{[1 S]-1-[3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-2-[1-ピロリジニル]エチル}アセトアミド塩酸塩 (2 d) ；

2-(4-メタンスルホニルフェニル)-N-メチル-N-{[1 S]-1-[3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-2-[1-ピロリジニル]エチル}アセトアミドメタンスルホン酸塩；

2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-{[1 S]-1-[3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-2-[1-ピロリジニル]エチル}アセトアミド塩酸塩；

2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(1 S)-1-[3-(ジエチルホスホリル)アミノ]フェニル]-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド塩酸塩；

2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(1 S)-1-[3-[(4-オキソブテノエート)]アミノ]フェニル]-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド；

2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-{(1 S)-1-[3-(3-((イソブトキシカルボニル)-メチル)アミノカルボニル)プロピオンアミド]フェニル]-2-(1-ピロリジニル)エチル}アセトアミド塩酸塩；

2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-{(1 R, S)-1-[3-(3-((ヒドロキシカルボニル)-メチル)アミノカルボニル)プロピオンアミド]フェニル]-2-(1-ピロリジニル)エチル}アセトアミド塩酸塩；

2-[(2-N-フェニルスルホンアミド)-フェニル]-N-メチル-N-[(1 S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミドメタンスルホン酸塩；

2-[3-(N-メチルスルファモイル)-4-クロロフェニル]-N-メチル-N

—{[1 S]—1—フェニル—2—[1—ピロリジニル]エチル}アセトアミド塩酸塩
；

2—(3—スルファモイル—4—クロロフェニル)—N—メチル—N—{[1 S]—
1—フェニル—2—[1—ピロリジニル]エチル}アセトアミドメタンスルホン酸
塩；

2—(3—スルファモイル—4—クロロフェニル)—N—メチル—N—{[1 S]—
1—[3—[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]—2—[1—ピロリジニル]エチ
ル}アセトアミドメタンスルホン酸塩；

2—[3—(N—メチルスルファモイル)—4—フルオロフェニル]—N—メチル—
N—{[1 S]—1—フェニル—2—[1—ピロリジニル]エチル}アセトアミド塩酸
塩；

2—[2 & 4—(N—メチルスルファモイル)—フェニル]—N—メチル—N—[(1
S)—1—フェニル—2—[1—ピロリジニル]エチル]アセトアミド塩酸塩；

3—(N—メチルスルファモイル)—フェニル—N—メチル—N—[(1 S)—1—
フェニル—2—(1—ピロリジニル)エチル]アセトアミド塩酸塩；

2—[N—メチルスルファモイル)—4—ブromo—フェニル]—N—メチル—N—[
(1 S)—1—フェニル—2—[1—ピロリジニル]エチル]アセトアミド塩酸塩；

2—[2 & 4—(N—メチルスルファモイル)フェニル]—N—メチル—N—{[1 S]
}—1—フェニル—2—[1—(3 S)—3—ヒドロキシピロリジニル]エチル}アセ
トアミド塩酸塩；

2—[2—メトキシ—3—(N—メチルスルファモイル)フェニル]—N—メチル—
N—{[1 S]—1—フェニル—2—(1—ピロリジニル)エチル}アセトアミド塩酸
塩；

(Z)—4—[2—(2—アミノフェニル)—N—メチル—N—[(1 S)—1—フェニ
ル]—2—[1—(3 S)—3—ヒドロキシピロリジニル]—エチル]アセトアミド]
4—オキソ—2—ブテン酸；

(Z)—4—[2—(2—アミノ—4,5—ジクロロフェニル)—N—メチル—N—[(
1 S)—1—フェニル]—2—[1—ピロリジニル]エチル]アセトアミド]4—オキ
ソ—ブタン酸；

(Z)-4-[2-(2-アミノ-4,5-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル]-2-[1-ピロリジニル]エチル]アセトアミド]4-オキソ-2-ブテン酸;

(E)エチル4-[2-(2-アミノ-4,5-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル]-2-[1-ピロリジニル]エチル]アセトアミド]4-オキソ-2-ブテノエート塩酸塩;

(Z)-4-[2-(2-アミノ-4-トリフルオロメチルフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル]-2-[1-ピロリジニル]-エチル]アセトアミド]4-オキソ-2-ブテン酸;

(Z)-4-[2-(2-アミノフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル]-2-[1-ピロリジニル]-エチル]アセトアミド]4-オキソ-2-ブテン酸ヘミマレエート;

2-(N,N-ビス酢酸-2-アミノ- α,α,α -トリフルオロ-4-トリル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド塩酸塩;

3-[2-N-メチルスルホンアミド]-フェニル]-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド塩酸塩;

2-(O-ブチルアセテート)-フェニル-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-[1-ピロリジニル]エチル]アセトアミド塩酸塩;

2-[フェノキシアセチル]メチルアミノ-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド]塩酸塩;

2-[4-トリフルオロメチルフェニル]-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-[1-(3S)-3-ヒドロキシ-ピロリジニル]エチル]アセトアミド塩酸塩;

2-(2-ピリジル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-[1-(3S)-3-ヒドロキシ-ピロリジニル]エチル]アセトアミド二塩酸塩;

2-(5-ブロモ-3-ピリジル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-ピロリジニルエチル]アセトアミド塩酸塩;

2-(5-ブロモ-3-ピリジル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-

2-[1-(3S)-3-ヒドロキシ-ピロリジニル]エチル]アセトアミド塩酸塩
;

2-(9-アントラセニル)-N-メチル-N-{[1S]-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド塩酸塩;

2-(2-カルボキシフェニル)-N-メチル-N-{[1S]-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド塩酸塩;

[2-(2-フェニル)-N-メチル-N-{[1S]-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド]2-オキソ-グリシン塩酸塩;

メチルN-[2-(2-フェニル)-N-メチル-N-{[1S]-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド]2-オキソ-グリシネート塩酸塩;

2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-N-メチル-N-{[1S]-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド塩酸塩;

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-メチル-N-{[1S]-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド塩酸塩;

2-(2-メタンスルホンアミドフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-(3-メタンスルホン-アミドフェニル)-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド塩酸塩;

2-(2-イソブチルアミドフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-(3-イソブチルアミド-フェニル)-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミドメタンスルホン酸塩;

4-[4-N-メチルスルホンアミド-フェニル]-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)-エチル]アセトアミド塩酸塩;

2-(3,4-ジクロロシンナミル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)-エチル]アセトアミド塩酸塩;

2-(2-ニトロシンナミル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド塩酸塩;

(R,S)-1-[2-(メタンスルホン-アミノ)フェニル-N-メチルアセトアミド]-1-(3-メトキシフェニル)-2-(1-ピロリジノ)-エタン、メタンスルホン酸塩;

(R, S)-1-[2-(メタンスルホニルアミノ)フェニル-N-メチルアセトアミド]-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(1-ピロリジノ)-エタン、メタンスルホン酸塩；

2-(3-インドリル)-N-メチル-N-[(1 S)-1-フェニル-2-[(3 S)-1-ピロリジン-3-オール]エチル]-アセトアミド塩酸塩；

2-(2-N-ベンジル-2-N-メチルスルファモイル-3,4-ジメトキシフェニル)-N-メチル-N-[(1 S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド塩酸塩；

2-(N-メチルスルホンアミド-2-アミノフェニル)-N-メチル-N-[(1 R)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミドメタンスルホン酸塩；

(R, S)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル-N-メチルアセトアミド)-1-(3-メトキシフェニル)-2-(1-ピロリジン)-エタン、メタンスルホン酸塩；

(R, S)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル-N-メチルアセトアミド)-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(1-ピロリジノ)-エタン、メタンスルホン酸塩；

2-フルオロフェニル-N-メチル-N-[(1 S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]-アセトアミド塩酸塩；

4-フルオロフェニル-N-メチル-N-[(1 S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]-アセトアミド塩酸塩 (3 c c c) ；

(E)-4-[2-(2-アミノ-4,5-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(1 S)-1-フェニル]-2-[1-ピロリジニル]エチル]アセトアミド]4-オキソ-2-ブテン酸塩酸塩からなる群から選択される、請求項12に記載の化合物。

【請求項14】 請求項12の化合物を薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物。

【請求項15】 請求項13の化合物を薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物。

【請求項16】 患者の痛覚過敏を処置する方法であって、上記患者に有効量の請求項12の化合物を投与することを含む上記方法。

【請求項17】 患者の痛覚過敏を処置する方法であって、上記患者に有効量の請求項13の化合物を投与することを含む上記方法。

【請求項18】 患者の痛覚過敏を処置する方法であって、上記患者に有効量の請求項14の薬学的組成物を投与することを含む上記方法。

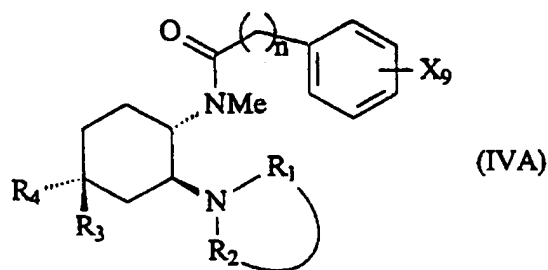
【請求項19】 患者の痛覚過敏を処置する方法であって、上記患者に有効量の請求項15の薬学的組成物を投与することを含む上記方法。

【請求項20】 請求項12の化合物並びに抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗炎症剤またはその混合物を薬学的に許容される担体に含む薬学的組成物。

【請求項21】 請求項13の化合物並びに抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗炎症剤またはその混合物を薬学的に許容される担体に含む薬学的組成物。

【請求項22】 式IVA

【化9】



〔式中、

n は1～3であり、

R_1 および R_2 は、独立に、 CH_3 ； $-(CH_2)_m$ （ここでの m は4～8である）； $-CH_2CH(OR)(CH_2)_2-$ （ここでの R は、H、アルキル、アシルまたはアロイルである）； $CH_2CH(F)(CH_2)_2-$ ； $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ ；または $-(CH_2)_2CH=CHCH_2-$ であり；

R_3 および R_4 は、独立に、 H ; OCH_3 ; アルキル ; または $-O(CH_2)_2$ であり ;

X_9 は、 $-ハロゲン$; $-CF_3$; OH ; $-OCH_3$; $-SO_2NH(CH_2)_qCH_3$; $-NH(CH_2)_qCOR'$; $-NH(CH_2)_q(CH=CH)_q(CH)_qCO_2R'$; $-NH(CH)_q(CH\equiv CH)_q(CH)_qCO_2R$; $-NHCO(CO_2)_q(CH=CH)_q(CH_2)_qCO_2R$; および $-NHCO(CH)_q(CH=CH)_q(CH)_qCO_2R'$ (ここでの q は $0\sim 20$ であり、 R' は、 OH 、低級アルキル、アリールエステルまたはアリールアミドである) からなる群から選択した $1\sim 4$ 置換基である]

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項23】 (Z)-4-[2-((±)-トランス-2-アミノ-4,5-ジクロロ-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)-シクロヘキシル]フェニルアセトアミド)]4-オキソ-2-ブテン酸 ;

(Z)-4-[2-((±)-トランス-2-アミノ-4-トリフルオロメチル-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)-シクロヘキシル]-フェニルアセトアミド)]4-オキソ-2-ブテン酸 ;

(±)-トランス-2-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]-ピリジルアセトアミド二塩酸塩 ;

(±)-トランス-3-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]-5-ブロモ-ピリジンアセトアミド塩酸塩 ;

(±)-トランス-3,5-ジトリフルオロメチル-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]-フェニルアセトアミド塩酸塩 ;

(±)-トランス-3-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]-(トランス-3-フリル)アセトアミド塩酸塩 ;

(±)-トランス-2-メトキシ-3-メチルスルファモイル-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]フェニルアセトアミド塩酸塩 ;

(±)-トランス-3-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]インドールアセトアミド塩酸塩 ;

(±)-トランス-4-フルオロ-3-メチルスルファモイル-N-メチル-N-

[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]フェニルアセトアミド塩酸塩；
N-[1S,2S-トランス-4-トリフルオロメチル-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]-フェニルアセトアミド]グリシン塩酸塩；
N-[1R,2R-トランス-4-トリフルオロメチル-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]-フェニルアセトアミド]グリシン塩酸塩；
および

(±)-トランス-4-フルオロ-3-メチルスルファモイル-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]-フェニルアセトアミド塩酸塩からなる群から選択される、請求項22に記載の化合物。

【請求項24】 請求項22の化合物を薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物。

【請求項25】 請求項23の化合物を薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物。

【請求項26】 患者の痛覚過敏を処置する方法であって、上記患者に有効量の請求項22の化合物を投与することを含む上記方法。

【請求項27】 患者の痛覚過敏を処置する方法であって、上記患者に有効量の請求項23の化合物を投与することを含む上記方法。

【請求項28】 患者の痛覚過敏を処置する方法であって、上記患者に有効量の請求項24の薬学的組成物を投与することを含む上記方法。

【請求項29】 患者の痛覚過敏を処置する方法であって、上記患者に有効量の請求項25の薬学的組成物を投与することを含む上記方法。

【請求項30】 請求項22の化合物並びに抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗炎症剤、またはその混合物を薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物。

【請求項31】 請求項23の化合物並びに抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗炎症剤またはその混合物を薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本出願は、1996年3月8日に提出された出願番号08/612,680号（現在は米国特許第5,646,151号）の継続出願である、1997年2月5日に提出された出願番号08/796,078号（現在は米国特許第5,688,955号）の分割出願である、1997年7月23日に提出された出願番号08/899,086号（現在は米国特許第5,744,458号）の分割出願である、1998年3月3日に提出された出願番号09/034,661号の一部継続出願である。

【0002】

発明の背景

【0003】

1. 発明の分野

本発明は、化合物、その調製法、それらを含む薬学的組成物、並びに κ オピオイド受容体のアゴニストとしてのその医学的使用に関する。

【0004】

2. 報告されている進展

アヘンおよびその誘導体は、他の薬理作用も有する強力な鎮痛薬であり、高親和性受容体との相互作用によりその効果を奏効する。

【0005】

中枢神経系（以後CNS）および末梢には少なくとも3つの主要なオピオイド受容体タイプが存在することが研究者により示されている。これらの受容体は、ミュー（ μ ）、デルタ（ δ ）およびカッパ（ κ ）として知られているが、これは、別個の薬理プロファイル、解剖学的分布および機能を有する [例えば、Wood, P. L.、Neuropharmacology、21、487-497、1982；Simon, E. J.、Med. Res. Rev.、11、357-374、1991；Lutz等、J. Recept. Res. 12、267-286；およびMansour等、Opioid I、Herz, A. 編（Springer、ベルリン）p. 79-106、1993参照]。 δ 受容体は、CNSに豊富に存在し、鎮痛作用、胃腸運動および様々なホルモン機能を媒介する。 μ 受容体は、モルヒネ様薬物に結合し、鎮痛作用、アヘン依存症

、心血管機能および呼吸器機能、並びに数個の神経内分泌作用を含む、モルヒネに関連したアヘン現象を媒介する。

【0006】

κ 受容体は、CNSに広範に分布し、飲水の調節、水分バランス、食物摂取、腸運動、温度制御および様々な内分泌機能を含む一連の機能を媒介する。それらは鎮痛作用ももたらす [例えば、Leander等、J. Pharmacol. Exp. Ther. 234、463-469、1985；Morley等、Peptides 4、797-800、1983；Manzanares等、Neuroendocrinology 52、200-205、1990；およびIyengar等、J. Pharmacol. Exp. Ther.、238、429-436、1986参照]。

【0007】

モルヒネおよびコデインなどのほとんどの臨床的に使用されるオピオイド鎮痛薬は、 μ 受容体アゴニストとして作用する。これらのオピオイドは、公知で、望ましくない、非常に危険性の高い依存症形成の副作用を有する。 κ 受容体アゴニストである化合物は、 κ オピオイド受容体との相互作用を介して鎮痛薬として作用する。モルヒネなどの古典的 μ 受容体アゴニストに優るこれらのアゴニストの利点は、モルヒネ様挙動作用および耽溺傾向を伴うことなく、鎮痛作用を引き起こすことができることにある。

【0008】

κ オピオイド受容体のアゴニストとして作用する、以下に例示したクラスの化合物を含む、多くのクラスの化合物が、当分野で記載されている。

【0009】

米国特許第4,065,573号は、鎮痛活性を有する、4-アミノ-4-フェニルシクロヘキサンケタール化合物を開示する。

【0010】

米国特許第4,212,878号は、鎮痛特性を有し、モルヒネおよびメサドンに比べて、身体的依存傾向特性の低い、フェニルアセトアミド誘導体を開示する。

【0011】

米国特許第4,145,435号は、鎮痛活性および麻薬性アンタゴニスト活性

を有する、N-(2-アミノ-シクロ脂肪族)-フェニルアセトアミド化合物を開示する。

【0012】

米国特許第4,098,904号は、疼痛軽減に有用なN-(2-アミノ-シクロ脂肪族)-ベンゾアミドおよびナフタミドを開示する。

【0013】

米国特許第4,359,476号は、鎮痛薬として有用であり濫用傾向の低い、置換シクロアルカン-アミドを開示する。

【0014】

米国特許第4,438,130号は、鎮痛活性を有し、身体的依存性および濫用傾向特性が低く、不快誘導特性がほとんどない、1-オキサー、アザーおよびチアースピロ環化合物を開示する。

【0015】

米国特許第4,663,343号は、鎮痛薬としての置換ナフタレニルオキシ-1,2-ジアミノシクロヘキシルアミドを開示する。

【0016】

米国特許第4,906,655号は、高い κ オピオイド親和性、選択性および効力を有し、鎮痛薬、利尿薬、抗炎症剤および精神療法剤として有用である、1,2-シクロヘキシルアミノアリールアミドを開示する。

【0017】

発明の要約

【0018】

κ オピオイドアゴニスト活性を有する化合物、それらを含む組成物、および鎮痛薬としてのそれらの使用法が提供される。

【0019】

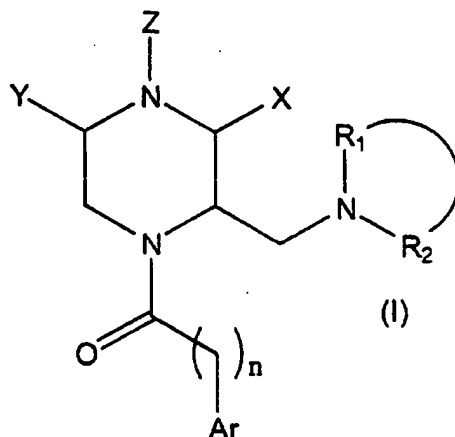
その化合物の態様において、本発明は、式I、II、IIA、III、IIIA、IVおよびIVAの化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0020】

式(I)の化合物は、以下：

【0021】

【化10】



【0022】

〔式中、

n は1～3であり、ここでは $n=1$ が好ましく；

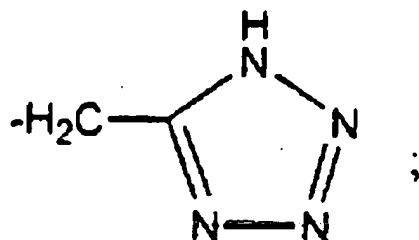
R_1 および R_2 は、独立に、 CH_3 ； $-(CH_2)_m$ （ここでの m は4～8であり、 $m=4$ が最も好ましい）； $-CH_2CH(OH)(CH_2)_2-$ ； $-CH_2CH(F)(CH_2)_2-$ ； $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ ；または $-(CH_2)_2CH=CHCH_2-$ であり；

Ar は、非置換または一若しくは二置換フェニル（ここでの置換基は、ハロゲン、 OCH_3 、 SO_2CH_3 、 CF_3 、アミノ、アルキル、および3,4-ジクロロからなる群から選択される）；ベンゾチオフェニル；ベンゾフラニル；ナフチル；ジフェニルメチル；または9-フルオレンであり；

Z は、 $-P(O)(OBn)_2$ ； $-P(O)(OH)_2$ ； $-(CH_2)_pC(O)NHOH$ ； $-(CH_2)_pCO_2H$ ； $-SO_2CH_3$ ； $-SO_2NH_2$ ； $-CO(CH_2)_pCH(NH_2)(CO_2H)$ ； $-COCH(NH_2)(CH_2)_pCO_2H$ ； $-CO_2CH_3$ ； $-CONH_2$ ； $-(CH_2)_pO(CH_2)_pCO_2H$ ； $-(CH_2)_pO(CH_2)_pCONHOH$ ； $-(CH_2)_pNH SO_2CH_3$ ； $-(CH_2)_pNHC(S)NHCH(CO_2H)(CH_2)_pCO_2H$ ； $-(CH_2)_pSO_3H$ ；または

【0023】

【化11】



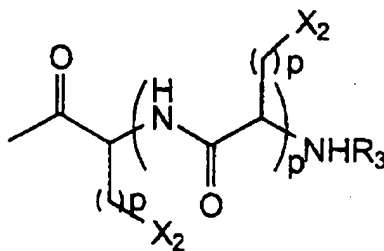
【0024】

であるか、

或いはZは、

【0025】

【化12】



【0026】

〔式中、

pは0～20であり；

R₃ は、-Hまたは-Acであり；

X₂ は、-CO₂H；-NH-SO₂-CH₃；NHP(O)(OBn)₂；NHP(O)(OH)₂；-OP(O)(OBn)₂；またはOP(O)(OH)₂である〕

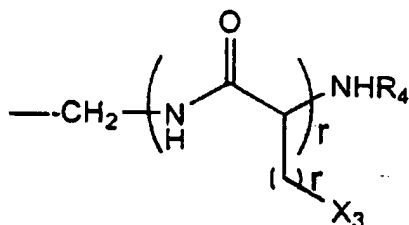
であり、

XおよびYは、独立に、-CH₂-NH-SO₂-CH₃、-CH₂-NHP(O)(OBn)₂、-CH₂-NHP(O)(OH)₂、-CH₂-OP(O)(OBn)₂、-CH₂-OP(O)(OH)₂、-(CH₂)_q-O-(CH₂)_q-CO₂H、-(CH₂)_q-O-(CH₂)_q-SO₃H、-(CH₂)_q-O-(CH₂)_q-CHNHOH、-CH₂-NHC(S)

$\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{H})(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{H}$ 、または

【0027】

【化13】



【0028】

〔式中、

r は1～20であり、

R_4 は、 $-\text{H}$ または $-\text{Ac}$ であり、

X_3 は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ ； $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{NHP}(\text{O})(\text{OBn})_2$ ； $-\text{NHP}(\text{O})(\text{OH}_2)$ ； $-\text{OP}(\text{O})(\text{OBn})_2$ ；または $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ である〕である]

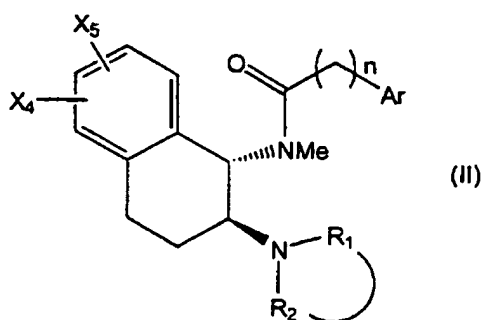
で示される構造を有する。

【0029】

式IIの化合物は、以下：

【0030】

【化14】



【0031】

[式中、

n は1～3であり、ここでは $n = 1$ が好ましく；

R_1 および R_2 は、独立に、 CH_3 ； $-(CH_2)_m$ （ここでの m は4～8であり、 $m = 4$ が最も好ましい）； $-CH_2CH(OH)(CH_2)_2-$ ； $-CH_2CH(F)(CH_2)_2-$ ； $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$ ；または $-(CH_2)_2CH=CHCH_2-$ であり；

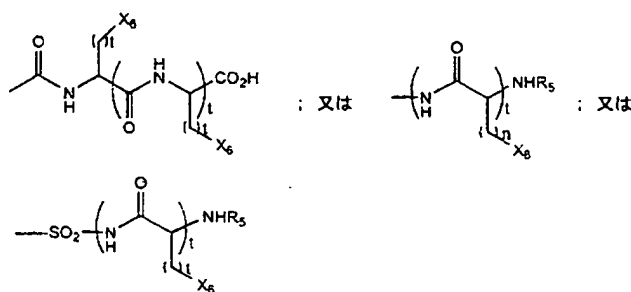
A_r は、非置換または一若しくは二置換フェニル（ここでの置換基は、ハロゲン、 OCH_3 、 SO_2CH_3 、 CF_3 、アミノ、アルキル、および3,4-ジクロロからなる群から選択される）；ベンゾチオフェニル；ベンゾフラニル；ナフチル；ジフェニルメチル；または9-フルオレンであり；

X_4 および X_5 は、独立に、 $-OP(O)(OBn)_2$ ； $OP(O)(OH)$ ； $-CO_2H$ ； $-SO_3H$ ； $-SO_3H$ ； $-O(CH_2)_nCO_2H$ ； $-NH-SO_2CH_3$ ； $-CONH(CH_2)_sCO_2H$ ；または $-SO_2NH(CH_2)_sCO_2H$ （ここでの s は1～5である）であるか；

或いは X_4 および X_5 は、独立に、

【0032】

【化15】



【0033】

[式中、

t は1～20であり、

R_3 は $-H$ または $-Ac$ であり；

X_6 は、 $-CO_2H$ ； $-NH-SO_2CH_3$ ； $-NHP(O)(OBn)_2$ ； $-NHP$

(O)(OH)₂ ; -OP(O)(OBn)₂ ; または -OP(O)(OH)₂ である]

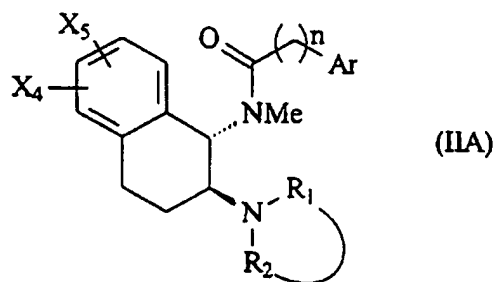
で示される構造を有する。

【0034】

式IIAの化合物は、以下：

【0035】

【化16】



【0036】

[式中、

nは1～3であり、ここではn=1が好ましく、

R₁ および R₂ は、独立に、CH₃ ; -(CH₂)_m (ここでのmは4～8であり、m=4が最も好ましい) ; -CH₂CH(OR)(CH₂)₂- (ここでのRは、H、アルキル、アシルまたはアロイルである) ; CH₂CH(F)(CH₂)₂- ; -(CH₂)₂O(CH₂)₂- ; または -(CH₂)₂CH=CHCH₂- であり；
Arは、一または二置換フェニル (ここでの置換基は、ハロゲン、OCH₃、OH、SO₂CH₃、CF₃、NH₂、アルキル、CN、非置換および置換スルファモイル基からなる群から選択される) であり；

【0037】

Arはまた、-NH(CH₂)_uCO₂R' ; -NH(CH₂)_u(CH=CH)_u(CH₂)CO₂R' ; -NHCO(CH₂)_u(CH=CH)_u(CH₂)CO₂R' ; -NHP(O)(OBn)₂ ; -NHP(O)(OR')₂ ; -(CH₂)_uNHSO₂CH₃ ; -(CH₂)_uNHC(S)NHCH(CO₂R')(CH₂)CO₂R' ; -CONHOH ; または -(CH₂)_uCONHOH (ここでのuは0～5であり、R

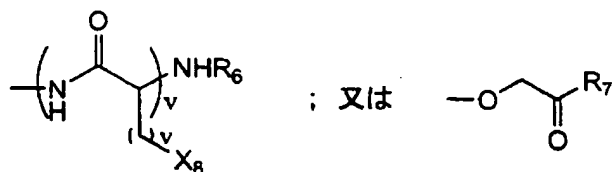
'はHまたは低級アルキルである)により置換されていてもよく;

【0038】

或いはArは、

【0039】

【化17】



【0040】

[式中、

R_6 は、 $-\text{H}$ または $-\text{Ac}$ であり、 X_8 は、 $-\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$; $-\text{NHP}(\text{O})(\text{OBn})_2$; $-\text{NHP}(\text{O})(\text{OH})_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OBn})_2$; または $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ であり、 R_7 は、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_v\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{NH}(\text{CH}_2)_v\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CO}_2\text{H})$; $-\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{H})(\text{CH}_2)_v\text{NH}_2$; $-\text{NH}(\text{CH}_2)_v\text{SO}_3\text{H}$; $-\text{NH}(\text{CH}_2)_v\text{PO}_3\text{H}_2$; $-\text{NH}(\text{CH}_2)_v\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$; または $-\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{H})(\text{CH}_2)_v\text{CO}_2\text{H}$ であり、 v は $1 \sim 20$ である]

であり;

【0041】

X_4 および X_5 は、独立に、 H ; ハロゲン; OH ; OCH_3 ; CF_3 ; NO_2 ; NH_2 ; アシル、カルバメート、アルキルまたはアリールスルホネートで置換されたアミノ; COR' (ここでの R' は、 OH 、アミド、アルコキシ、アリールオキシまたはヘテロアリールオキシである) である]

で示される構造を有する。

【0042】

式(IIA)の化合物は、少なくとも1つのキラル中心を有し、1つ以上のジアステレオ異性体形で存在し得る。本発明は、その範囲内に全てのエナンチオマ

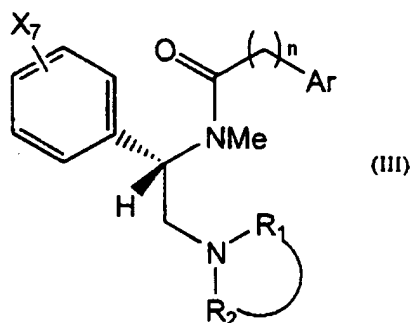
—およびジアステレオ異性体およびその混合物を含む。

【0043】

式Ⅲの化合物は、以下：

【0044】

【化18】



【0045】

〔式中、

n は1～3であり、ここでは $n = 1$ が好ましく；

R_1 および R_2 は、独立に、 CH_3 ； $-(CH_2)_m$ （ここでの m は4～8であり、 $m = 4$ が最も好ましい）； $-CH_2CH(OH)(CH_2)_2-$ ； $-CH_2CH(F)(CH_2)_2-$ ； $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ ；または $-(CH_2)_2CH=CHCH_2-$ であり；

Ar は、非置換または一若しくは二置換フェニル（ここでの置換基は、ハロゲン、 OCH_3 、 SO_2CH_3 、 CF_3 、アミノ、アルキル、および3,4-ジクロロからなる群から選択される）；ベンゾチオフェニル；ベンゾフラニル；ナフチル；ジフェニルメチル；または9-フルオレンであり；

【0046】

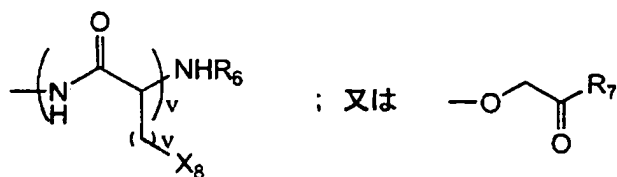
X_7 は、 $-NH SO_2 CH_3$ ； $-NHP(O)(OBn)_2$ ； $-NHP(O)(OH)_2$ ； $-(CH_2)_u NH SO_2 CH_3$ ； $-(CH_2)_u NHC(S)NHCH(CO_2H)(CH_2)_u CO_2H$ ； $-CONHOH$ ；または $-(CH_2)_u CONHOH$ （ここでの u は1～5である）であるか、

【0047】

またはX₇は、

【0048】

【化19】



【0049】

〔式中、

R₆ は、-Hまたは-Acであり、X₈ は、-CO₂H；-NH-SO₂-CH₃；
-NH-P(O)(OBn)₂；-NH-P(O)(OH)₂；-OP(O)(OBn)₂；または
-OP(O)(OH)₂であり、R₇ は、-NH(CH₂)_v-CO₂H；-NH(C
H₂)_v-CH(NH₂)(CO₂H)；-NHCH(CO₂H)(CH₂)_v-NH₂；-
NH(CH₂)_v-SO₃H；-NH(CH₂)_v-PO₃H₂；-NH(CH₂)_v-NH
C(NH)NH₂；または-NHCH(CO₂H)(CH₂)_v-CO₂Hであり、vは
1～20である〕

である〕

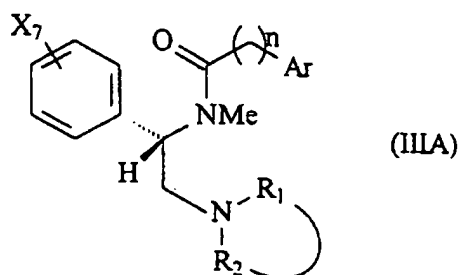
で示される構造を有する。

【0050】

式IIIAの化合物は、以下：

【0051】

【化20】



【0052】

[式中、

n は1～3であり、ここでは $n = 1$ が好ましく、

R_1 および R_2 は、独立に、 CH_3 ； $-(CH_2)_m$ （ここでの m は4～8であり、 $m = 4$ が最も好ましい）； $-CH_2CH(OR)(CH_2)_2-$ （ここでの R は、 H 、アルキル、アシルまたはアロイルである）； $CH_2CH(F)(CH_2)_2-$ ； $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ ；または $-(CH_2)_2CH=CHCH_2$ であり；
 Ar は、一または二置換フェニル（ここでの置換基は、ハロゲン、 OCH_3 、 OH 、 SO_2CH_3 、 CF_3 、 NH_2 、アルキル、 CN 、非置換および置換スルファモイル基からなる群から選択される）であり；

【0053】

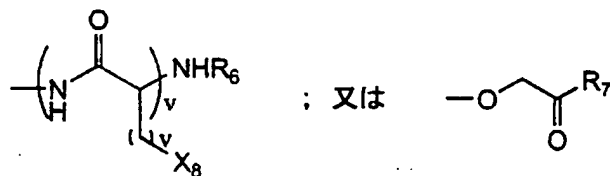
Ar はまた、 $-NH(CH_2)_uCO_2R'$ ； $-NH(CH_2)_u(CH=CH)_u(CH_2)_uCO_2R'$ ； $-NHCO(CH_2)_u(CH=CH)_u(CH_2)_uCO_2R'$ ； $-NHP(O)(OBn)_2$ ； $-NHP(O)(OR')_2$ ； $-(CH_2)_uNH SO_2CH_3$ ； $-(CH_2)_uNHC(S)NHCH(CO_2R')(CH_2)_uCO_2R'$ ； $-CONHOH$ ；または $-(CH_2)_uCONHOH$ （ここでの u は0～5であり、 R' は、 H または低級アルキルである）により置換されていてもよく、

【0054】

或いは Ar は、

【0055】

【化21】



【0056】

〔式中、

R_6 は、 $-\text{H}$ または $-\text{Ac}$ であり；

X_8 は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ ； $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{NHP}(\text{O})(\text{OBn})_2$ ； $-\text{NHP}(\text{O})(\text{OH})_2$ ； $-\text{OP}(\text{O})(\text{OBn})_2$ ；または $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ であり、 R_7 は、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_v\text{CO}_2\text{H}$ ； $-\text{NH}(\text{CH}_2)_v\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CO}_2\text{H})$ ； $-\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{H})(\text{CH}_2)_v\text{NH}_2$ ； $-\text{NH}(\text{CH}_2)_v\text{SO}_3\text{H}$ ； $-\text{NH}(\text{CH}_2)_v\text{PO}_3\text{H}_2$ ； $-\text{NH}(\text{CH}_2)_v\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ ；または $-\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{H})(\text{CH}_2)_v\text{CO}_2\text{H}$ であり、 v は1～20である〕

であり；

【0057】

X_7 は、 H ；ハロゲン； OH ； OCH_3 ； CF_3 ； NO_2 ； NH_2 ；アシル、カルバメート、アルキルまたはアリールスルホネートにより置換されたアミノ； COR' （ここでの R' は、 OH 、アミド、アルコキシ、アリールオキシまたはヘテロアリールオキシである）である〕

で示される構造を有する。

【0058】

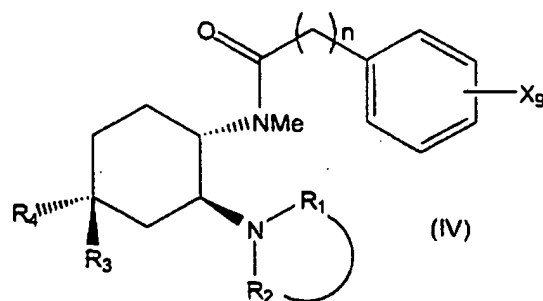
式（IIIA）の化合物は、少なくとも1つのキラル中心を有し、1つ以上のジアステレオ異性体形で存在し得る。本発明は、その範囲内に、全てのエナンチオマーおよびジアステレオ異性体およびその混合物を含む。

【0059】

式IVの化合物は、以下：

【0060】

【化22】



【0061】

〔式中、

n は1～3であり、 $n=1$ が好ましく；

R_1 および R_2 は、独立に、 CH_3 ； $-(\text{CH}_2)_m$ （ここでの m は4～8であり、 $m=4$ が最も好ましい）； $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_2-$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{F})(\text{CH}_2)_2-$ ； $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ ；または $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ であり；

R_3 および R_4 は、独立に、 H ； OCH_3 ；アルキル；または $\text{C}-\text{O}(\text{CH}_2)_2$ であり；

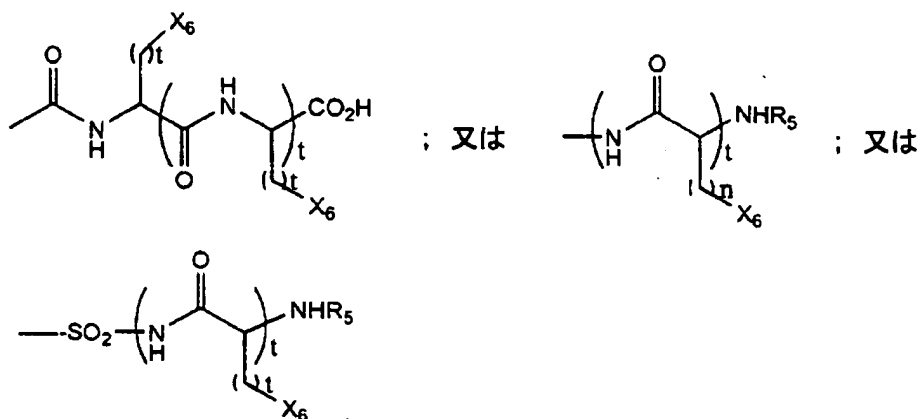
X_9 は、 $-\text{H}$ ハロゲン； $-\text{CF}_3$ ； $-\text{OCH}_3$ ； $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{H}$ ； $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{H}$ ； $-\text{NH}_2$ ； $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{NHP}(\text{O})(\text{OBn})_2$ ； $-\text{NHP}(\text{O})(\text{OH})_2$ ； $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{OP}(\text{O})(\text{OBn})_2$ ； $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ ； $-\text{CO}_2\text{H}$ ； $-\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{H}$ ； $-\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{SO}_3\text{H}$ ； $-\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{OPO}_3\text{H}_2$ （ここでの q は1～20である）からなる群から選択した1～4置換基であるか、

【0062】

或いは X_9 は、

【0063】

【化23】



【0064】

[式中、

 t は1～20であり； R_5 は、 $-H$ または $-Ac$ であり；

X_6 は、 $-CO_2H$ ； $-NHSO_2CH_3$ ； $-NHP(O)(OBn)_2$ ； $-NHP(O)(OH)_2$ ； $-OP(O)(OBn)_2$ ；または $-OP(O)(OH)_2$ である]

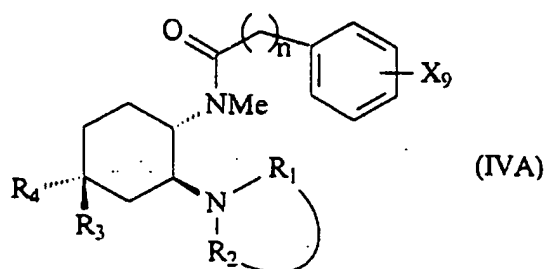
で示される構造を有する。

【0065】

式IVAの化合物は、以下：

【0066】

【化24】



【0067】

[式中、

 n は1～3であり、 $n=1$ が好ましく；

R_1 および R_2 は、独立に、 CH_3 ; $-(CH_2)_m$ (ここでの m は 4~8 であり、 $m=4$ が最も好ましい) ; $-CH_2CH(OR)(CH_2)_2-$ (ここでの R は、 H 、アルキル、アシルまたはアロイルである) ; $CH_2CH(F)(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; または $-(CH_2)_2CH=CHCH_2-$ であり ; R_3 および R_4 は、独立に、 H ; OCH_3 ; アルキル ; または $-O(CH_2)_2$ であり ;

X_9 は、 $-H$ ハロゲン ; $-CF_3$; OH ; $-OCH_3$; $-SO_2NH(CH_2)_qCH_3$; $-NH(CH_2)_qCOR'$; $-NH(CH_2)_q(CH=CH)_q(CH)_qCO_2R'$; $-NH(CH)_q(CH\equiv CH)_q(CH)_qCO_2R$; $-NHCO(CO_2)_q(CH=CH)_q(CH_2)_qCO_2R$; および $-NHCO(CH)_q(CH=CH)_q(CH)_qCO_2R'$ (ここでの q は 0~20 であり、 R' は、 OH 、低級アルキル、アリアルエステルまたはアリアルアミドである) からなる群から選択した 1~4 置換基である]

で示される構造を有する。

【0068】

式 (IVA) の化合物は、少なくとも 1 つのキラル中心を有し、1 つ以上のジアステレオ異性体形で存在し得る。本発明は、その範囲内に、全てのエナンチオマーおよびジアステレオ異性体およびその混合物を含む。

【0069】

明細書および特許請求の範囲に使用した用語の意味は、特記しない限りにおいて、以下の通りである。

【0070】

本明細書に単独でまたは別の基の一部として使用した「アルキル」という用語は、所望により置換された直鎖および分枝鎖飽和炭化水素基、好ましくは直鎖に 1~12 炭素を有し、最も好ましくは低級アルキル基をさす。例示的な非置換基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 t -ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、4,4-ジメチルフェニル、オクチル、2,2,4-トリメチルフェニル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル等を含む。例示的な置換基は、1 つ以上の以下の基を含む：ハロ、アルコキシ、

アリールアルキルオキシ（例えばベンジルオキシ）、アルキルチオ、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヒドロキシ、カルボキシル（ -COOH ）、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ホルミル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニル、ヘテロシクロ、アリールオキシ、またはチオール（ -SH ）。好ましいアルキル基は、非置換アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、ヒドロキシアルキルおよびアルコキシアルキル基である。

【0071】

本明細書に使用した「低級アルキル」という用語は、直鎖に1～4炭素原子を有するアルキルについて上記したような所望により置換された基をさす。

【0072】

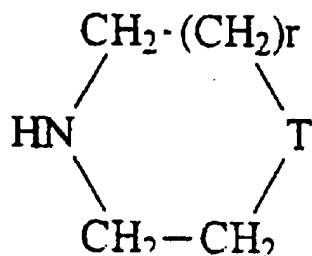
本明細書にまたは別の基の一部として使用した「ar」または「アリール」という用語は、好ましくは1または2環および6～12環炭素を含む、所望により置換された同素環式芳香族基をさす。例示的非置換基は、フェニル、ビフェニル、およびナフチルを含む。例示的置換基は、1つ以上の、好ましくは3つまたは少ない、ニトロ基、上記のアルキル基、および／またはアルキル置換基として上記した1つ以上の基を含む。好ましいアリール基は、非置換アリールおよびヒドロキシアリールである。

【0073】

本明細書に単独でまたは別の基の一部として使用した「ヘテロシクロ」または「複素環式」は、少なくとも1つのヘテロ原子を、少なくとも1つの環、好ましくは各環に5または6原子を有する単環または二環基に有する、所望により置換された完全飽和のまたは不飽和の、芳香族または非芳香族環基をさす。ヘテロシクロ基は、例えば、1または2酸素原子、1または2硫黄原子、および／または1～4窒素原子を環に有し得る。各ヘテロシクロ基は、環系の任意の炭素またはヘテロ原子を介して結合し得る。好ましい基は、環系の任意の原子を介して結合し得る、以下の式：

【0074】

【化25】



【0075】

〔式中、

r は、0または1であり、 T は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}-\text{R}^8$ または $-\text{CH}-\text{R}^8$ であり、ここでの R^8 は、水素、アルキル、アリールまたはアリールアルキルである]

で示される基を含む。例示的なヘテロシクロ基は、以下の：チエニル、フリル、ピロリル、ピリジル、イミダゾリル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼピニル、インドリル、イソインドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイミダゾリル、モルホリニル、ピペラジニル、4-アルキルピペラジニル、4-アルキルピペリジニル、3-アルクピロリジニル、オキサゾリル、ピラゾリル、チオフェニル、ピリダジニル、チアゾリル、トリアゾイル、ピリミジニル、1,4-ジオキサニル、ベンゾキサジアゾリル、およびベンゾフラザニルを含む。例示的置換基は、上記のような1つ以上のアルキル基および／またはアルキル置換基として上記したような1つ以上の基を含む。

【0076】

本明細書に単独でまたは別の基の一部として使用した「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、塩素、臭素、フッ素およびヨウ素をさす。

【0077】

本明細書に単独でまたは別の基の一部として使用した「アシル」という用語は、有機カルボン酸の $-\text{COOH}$ 基からヒドロキシル基を除去することにより形成される部分をさす。例示的基は、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、または炭素環—またはヘテロシクロカルボニルを含む。本明細書に単独でまたは別

の基の一部として使用した「アシルオキシ」という用語は、酸素結合（—O—）を介して結合した上記のようなアシル基をさす。

【0078】

発明の詳細な説明

【0079】

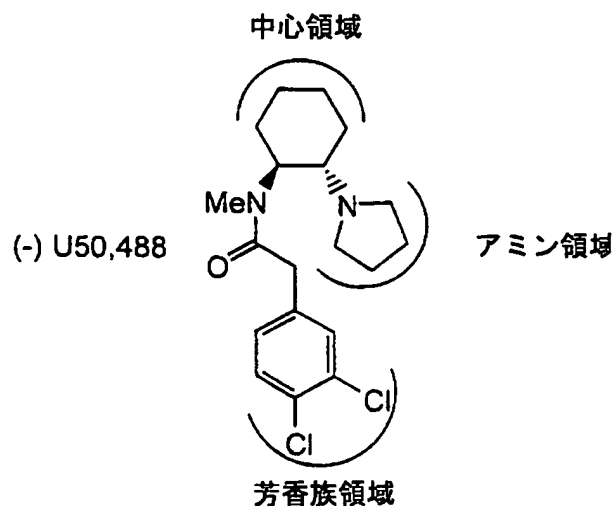
末梢に作用する κ アゴニストは、アリールアセトアミドなどの、非ペプチド性 κ オピオイド受容体選択的アゴニストに極性基を結合させることにより調製できる。末梢に作用するリガンドの設計において、極性基の導入により、抗侵害受容性効力および選択性が維持および増強され得、また、血液—脳関門（BBB）を通る CNS 透過が減少または消失するに十分な程、リガンドの極性は増加し得る。従って、極性基（群）の存在および配置は重要である。

【0080】

例としてプロトタイプのアリールアセトアミドの U50,488 を使用すると、アリールアセトアミドのファーマコフォアは3つの領域、芳香族領域、中心領域、およびアミン領域に分割できる。全3つの領域が、極性基の結合する可能性のある位置を示す。

【0081】

【化26】



【0082】

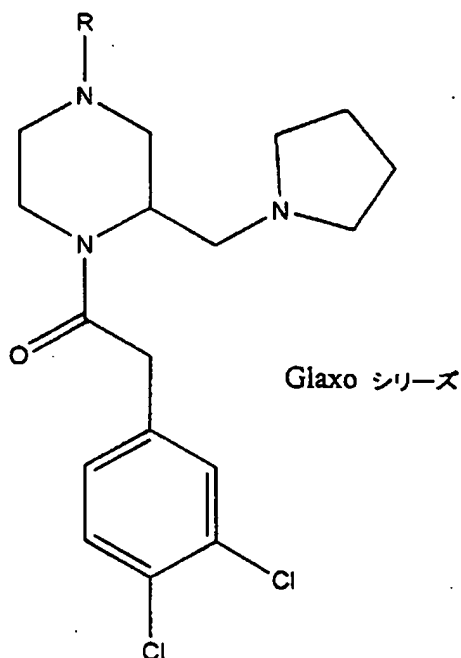
本発明の式(1)の化合物は以下のように製造する。

【0083】

一連の新規化合物は、Glaxo (J. Med. Chem. 1993、36、2075) により報告されたクラスのアリールアセトアミドを基にして製造した。具体的には、化合物1を脱保護すると中間体2が得ることができ、これに様々な極性基を結合することにより誘導体化できる(スキーム1)。

【0084】

【化27】



【0085】

3' 置換シリーズは、スキーム2により調製できる。6への環化中に形成されるシッフ塩基中間体の還元は、隣接するヒドロキシメチル基の直接的な効果により立体選択的であると予測される。中間体11および12は両方共、誘導体化されると、末梢選択性を付与することができる。

【0086】

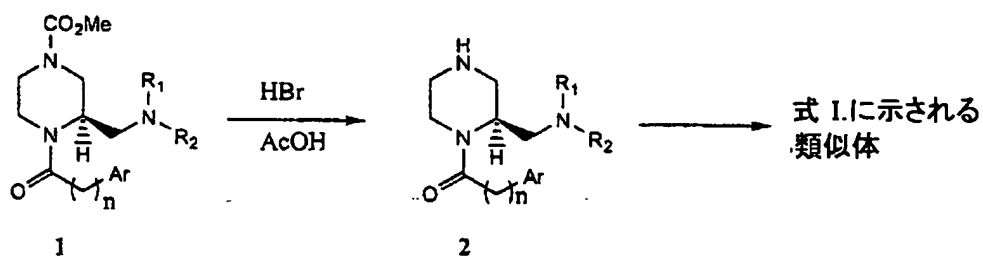
5' 置換シリーズは、スキーム3および4により調製できる。N-t-Boc

—O—MEM—D—セリンから出発して、5'—(S)シリーズを調製でき、N—t—Boc—O—MEM—L—セリンから出発すると、5'—(R)シリーズが調製できる。

【0087】

【化28】

スキーム 1.



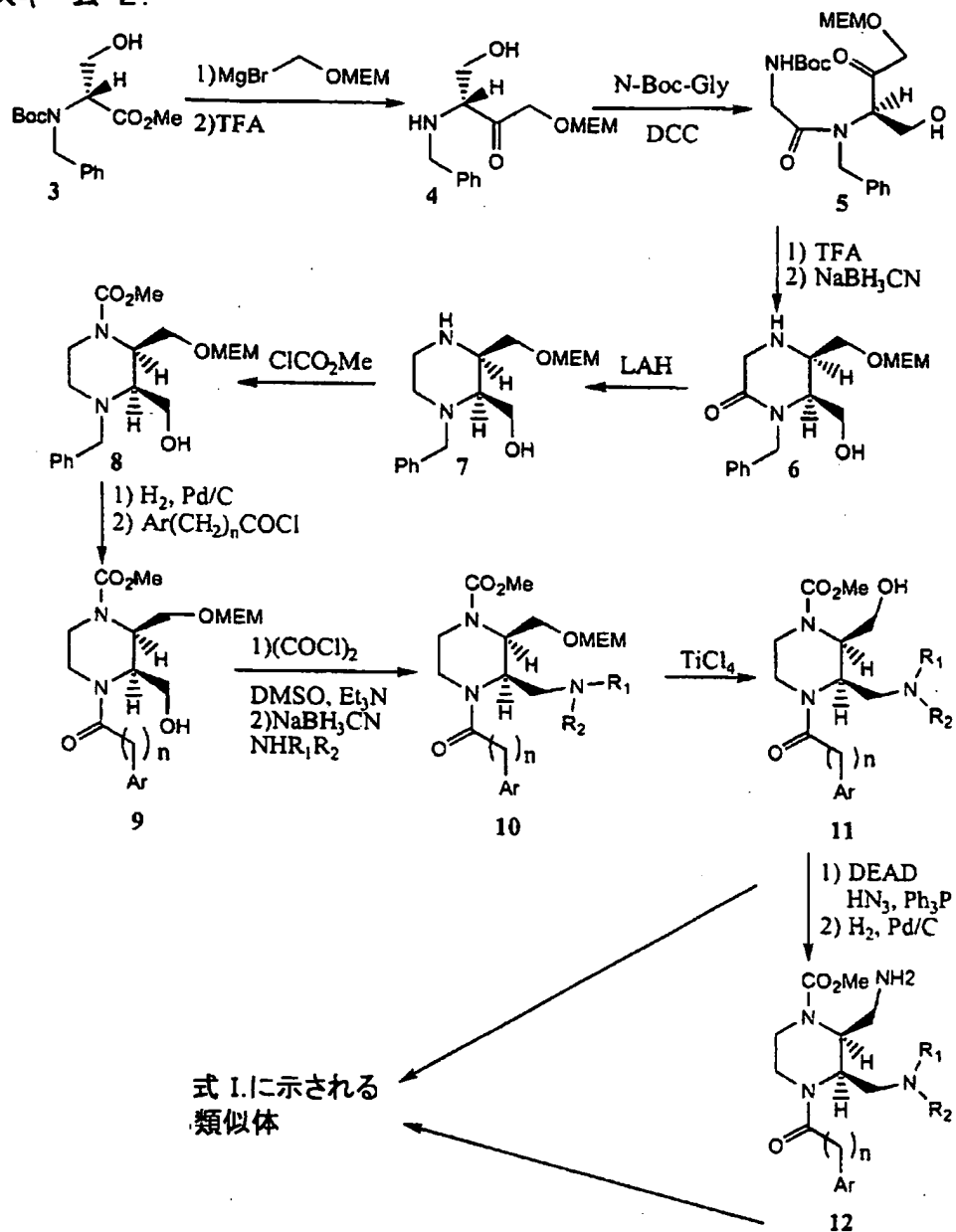
【0088】

ここでの Ar 、 R_1 、 R_2 、および n は、式 I に定義される。

【0089】

【化29】

スキーム 2.



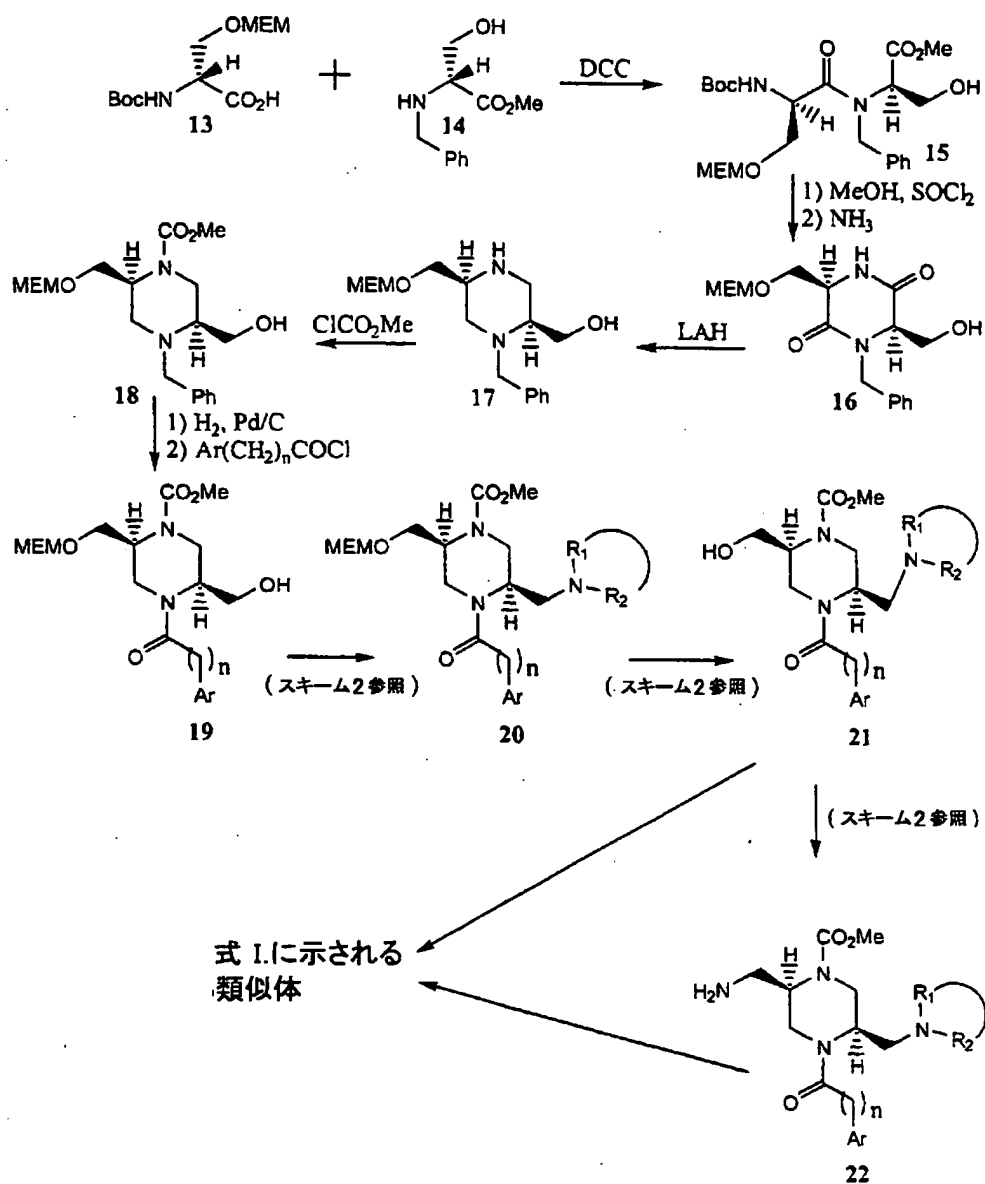
【0090】

ここでの Ar、R₁、R₂、および n は、式 I に定義される。

【0091】

【化30】

スキーム 3.



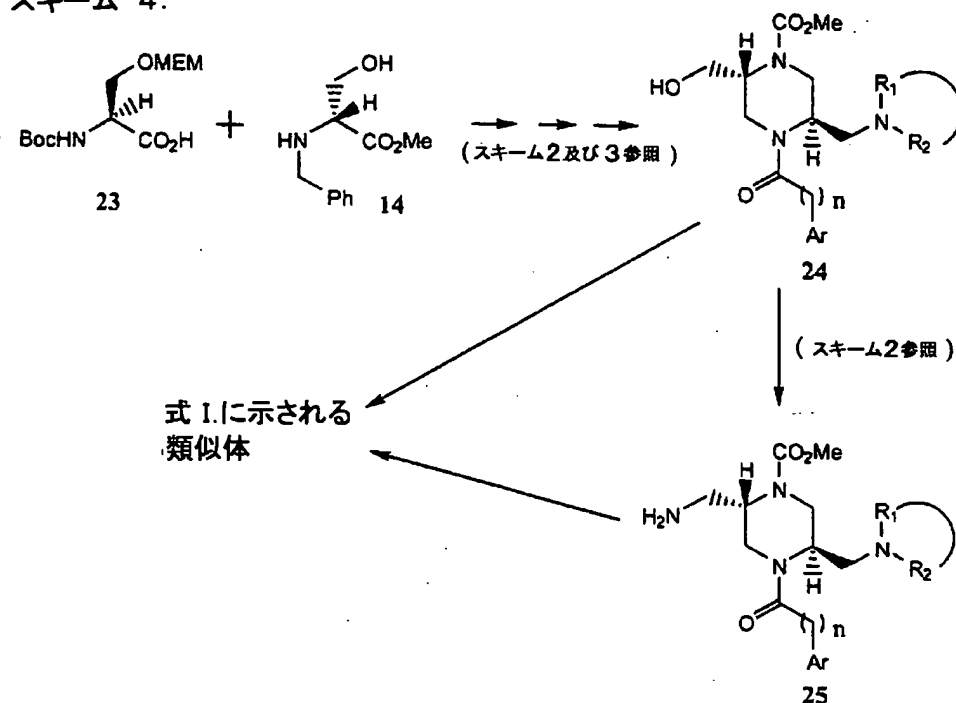
【0092】

ここでの Ar、R₁、R₂、および n は、式 I に定義した通りである。

【0093】

【化31】

スキーム 4.



【0094】

ここでのAr、R₁、R₂、およびnは、式Iに定義した通りである。

【0095】

スキーム1～4を使用して、以下の例示化合物を製造する。

【0096】

中間体3を、t-ブチルプロモアセテートで処理し、脱保護すると、{4-[1-(3,4-ジクロロフェニル)アセチル-2R-(1-ピロリジニル)-メチル]ピペラジニル}酢酸(26)を製造できる。

【0097】

中間体3を、塩化メタンスルホニルで処理すると、[1-(3,4-ジクロロフェニル)アセチル-4-メタンスルホニル-2R-(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン(27)を製造できる。

【0098】

中間体3を、N-t-Boc-L-アスパラギン酸-β-ベンジルエステルと結合させ、脱保護すると、[4-S-アスパラギン酸-α-アミノ-1-(3,4

ージクロロフェニル)アセチルー2R-(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン(28)を製造できる。

【0099】

中間体11を、t-ブチルプロモアセテートで処理し、脱保護すると、メチルー[2R-(O-2-酢酸)ヒドロキシメチルー4-(3,4-ジクロロフェニル)アセチルー3R-(1-ピロリジニル)メチル]ー1-ピペラジンカルボキシレート(29)を製造できる。

【0100】

中間体11を、N-t-Boc-1-アスパラギン酸-b-ベンジルエステルで処理し、脱保護すると、メチルー[2R-(O-S-アスパラギン酸-a-アセチル)ヒドロキシメチルー4-(3,4-ジクロロフェニル)アセチルー3R-(1-ピロリジニル)メチル]ー1-ピペラジンカルボキシレート(30)を製造できる。

【0101】

中間体12を、塩化メタンスルホニルで処理すると、メチルー[4-(3,4-ジクロロフェニル)アセチルー2R-(N-メタンスルホンアミド)アミノメチルー3R-(1-ピロリジニル)メチル]ー1-ピペラジンカルボキシレート(31)を製造できる。

【0102】

中間体12を、2S-イソチオシアナト-コハク酸-ジベンジルエステルと結合させ、脱保護すると、メチルー{4-[3,4-ジクロロフェニル]アセチルー3R-[1-ピロリジニル]メチルー2R-[N-(コハク酸-2S-チオウレイド)]アミノメチル}ー1-ピペラジンカルボキシレート(32)を製造できる。

【0103】

中間体21を、t-ブチルプロモアセテートで処理し、脱保護すると、メチルー[2S-(O-2-酢酸)ヒドロキシメチルー4-(3,4-ジクロロフェニル)アセチルー5R-(1-ピロリジニル)メチル]ー1-ピペラジンカルボキシレート(33)を製造できる。

【0104】

中間体21を、N-t-Boc-L-アスパラギン酸-b-ベンジルエステルと結合させ、脱保護すると、メチル-[2S-(O-S-アスパラギン酸-a-アセチル)ヒドロキシメチル-4-(3,4-ジクロロフェニル)アセチル-5R-(1-ピロリジニル)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート(34)を製造できる。

【0105】

中間体22を、塩化メタンスルホニルで処理すると、メチル-[4-(3,4-ジクロロフェニル)アセチル-2S-(N-メタンスルホンアミド)アミノメチル-5R-(1-ピロリジニル)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート(35)を製造できる。

【0106】

中間体22を、2S-イソチオシアナト-コハク酸-ジベンジルエステルと結合させ、脱保護すると、メチル-{4-[3,4-ジクロロフェニル]アセチル-5R-[1-ピロリジニル]メチル-2S-[N-(コハク酸-2S-チオウレイド)]アミノメチル}-1-ピペラジンカルボキシレート(36)を得ることができる。

【0107】

33~34および35~36の2R異性体は、それぞれ中間体24および25から調製すると、メチル-[2R-(O-2-酢酸)ヒドロキシメチル-4-(3,4-ジクロロフェニル)アセチル-5R-(1-ピロリジニル)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート(37)、

メチル-[2R-(O-S-アスパラギン酸-a-アセチル)ヒドロキシメチル-4-(3,4-ジクロロフェニル)アセチル-5R-(1-ピロリジニル)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート(38)、

メチル-[4-(3,4-ジクロロフェニル)アセチル-2R-(N-メタンスルホンアミド)アミノメチル-5R-(1-ピロリジニル)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート(39)、

メチル-{4-[3,4-ジクロロフェニル]アセチル-5R-[1-ピロリジニル]メチル-2R-[N-(コハク酸-2S-チオウレイド)]アミノメチル}-1-ピ

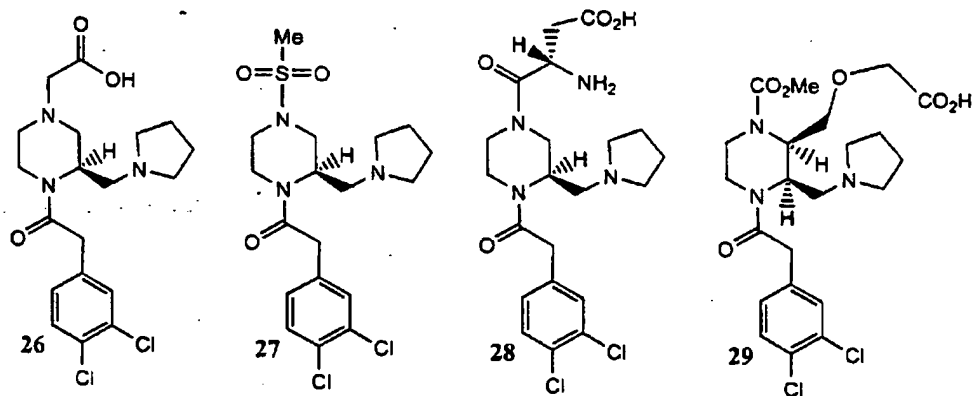
ペラジンカルボキシレート(40)を製造できる。

【0108】

対応する構造式を以下に示す。

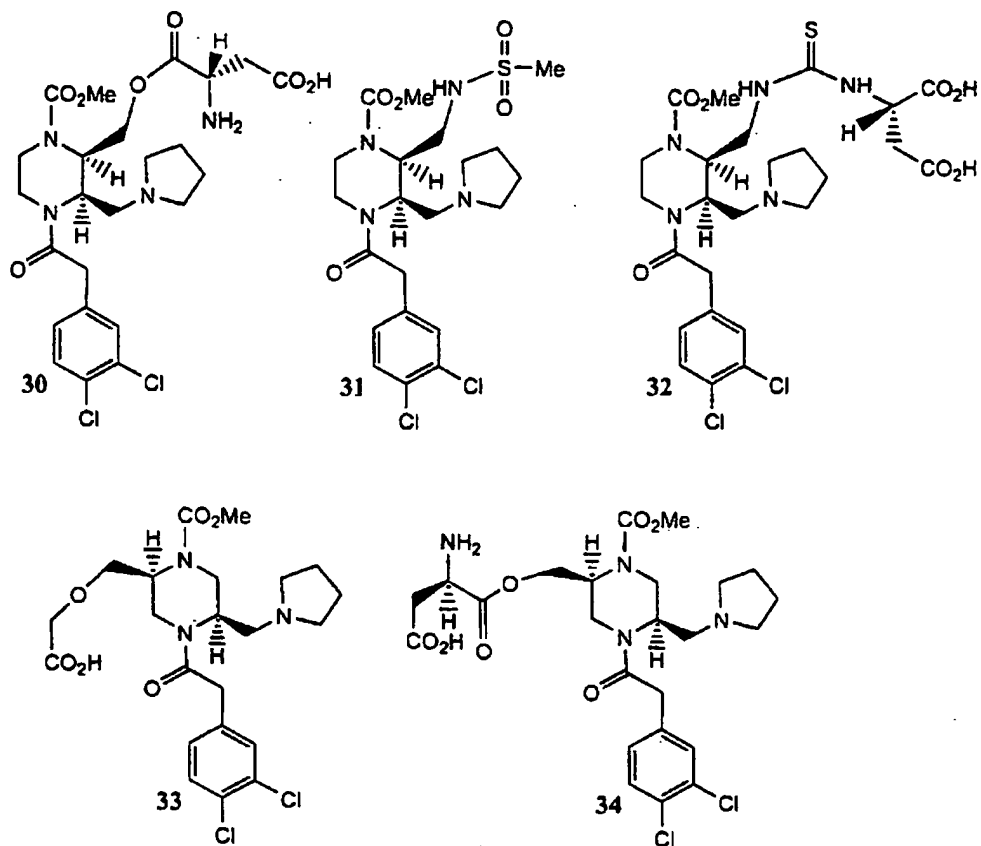
【0109】

【化32】



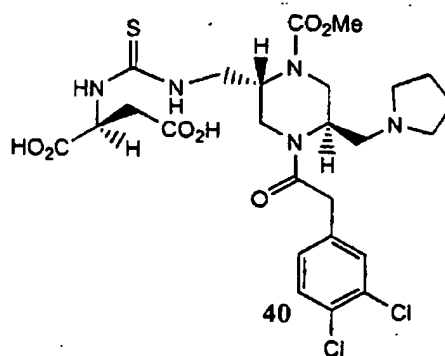
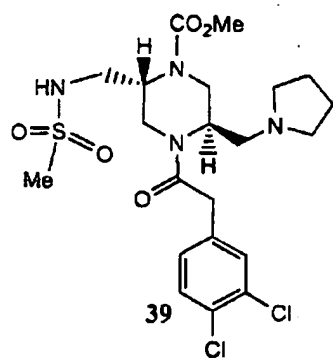
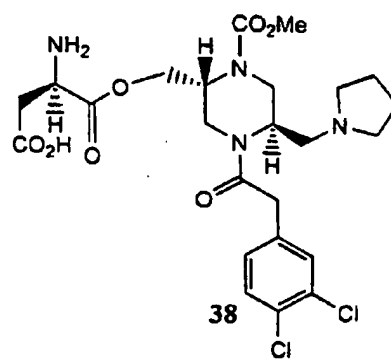
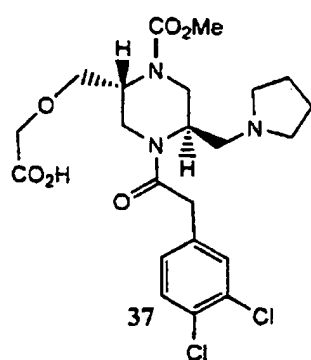
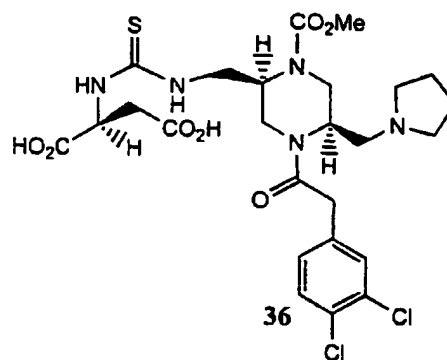
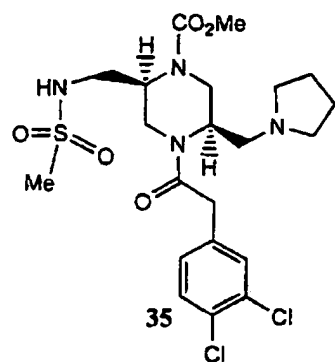
【0110】

【化33】



【0111】

【化34】

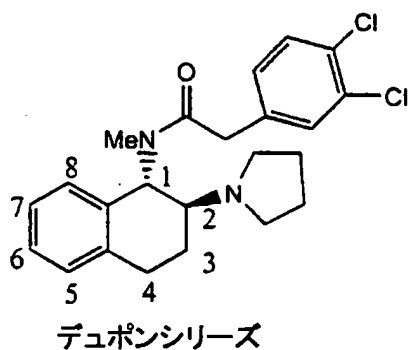


【0 1 1 2】

本発明の式 I I の化合物は、デュポンシリーズの化合物のテトラヒドロナフチル環のベンゾ部分を極性基で置換することにより末梢指向できる。

【0 1 1 3】

【化 3 5】



【0114】

出発物質または出発物質の前駆体は市販されており、従って、テトラヒドロナフチル環の位置特異的置換が可能である（スキーム5）。5-ヒドロキシテトラロン、6-ヒドロキシテトラロン、7-ヒドロキシテトラロン、および7-アミノテトラロン誘導体は容易に入手できるが、5-アミノテトラロンは、5-ヒドロキシテトラロンから調製できる（J. Org. Chem. 1972、37、3570）。

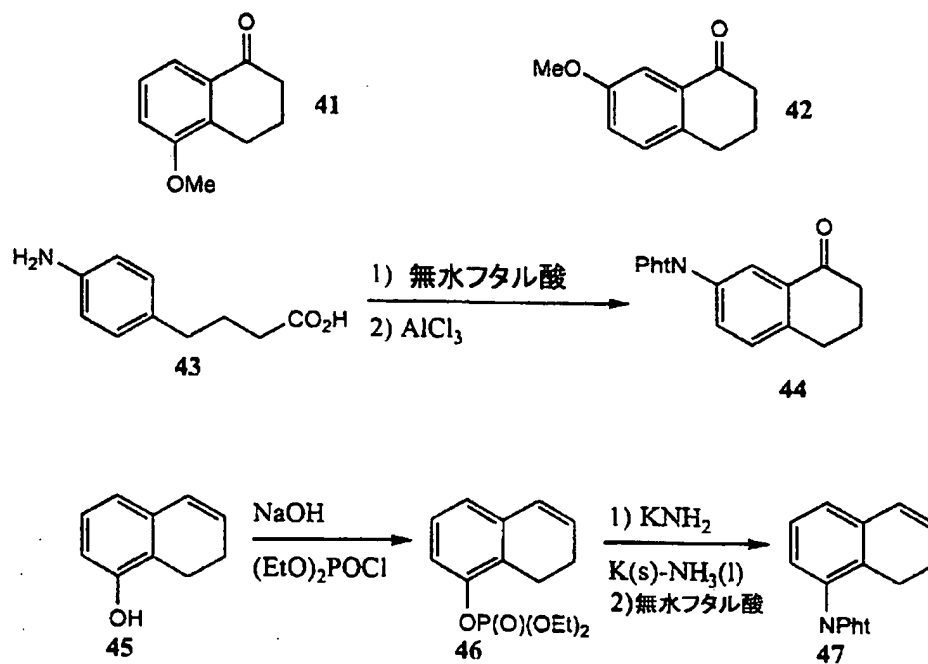
【0115】

テトラロン誘導体は、ジヒドロナフチル誘導体に変換でき、U50,488誘導体の調製に使用したものと類似の化学反応にかけることができる。得られた化合物はラセミ混合物であり、これは、末梢選択性を付与するために誘導体化できる。必要であれば、最終化合物または中間体の1つを分割して、両方のエナンチオマーを試験できる。

【0116】

【化36】

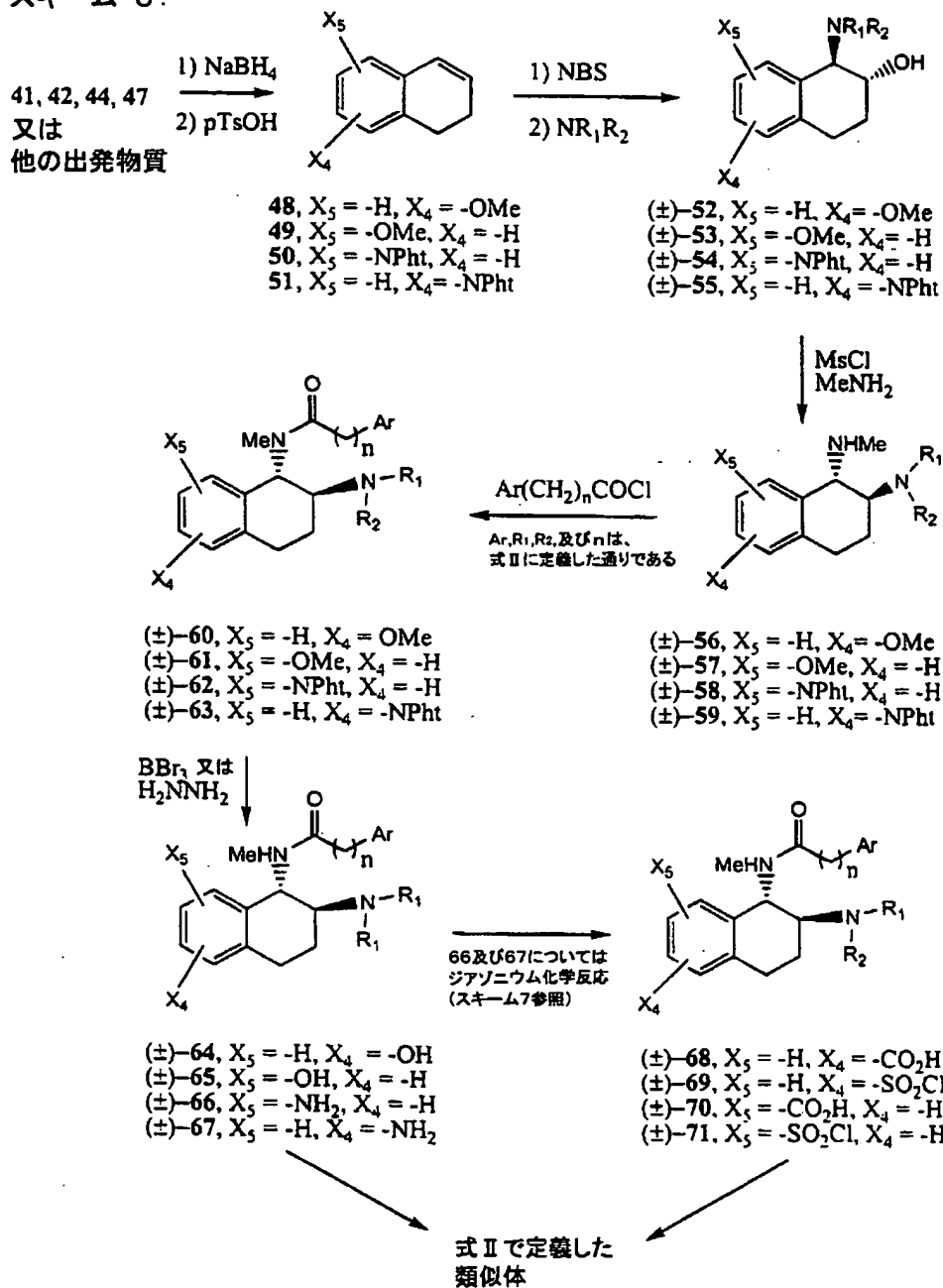
スキーム 5.



【0117】

【化37】

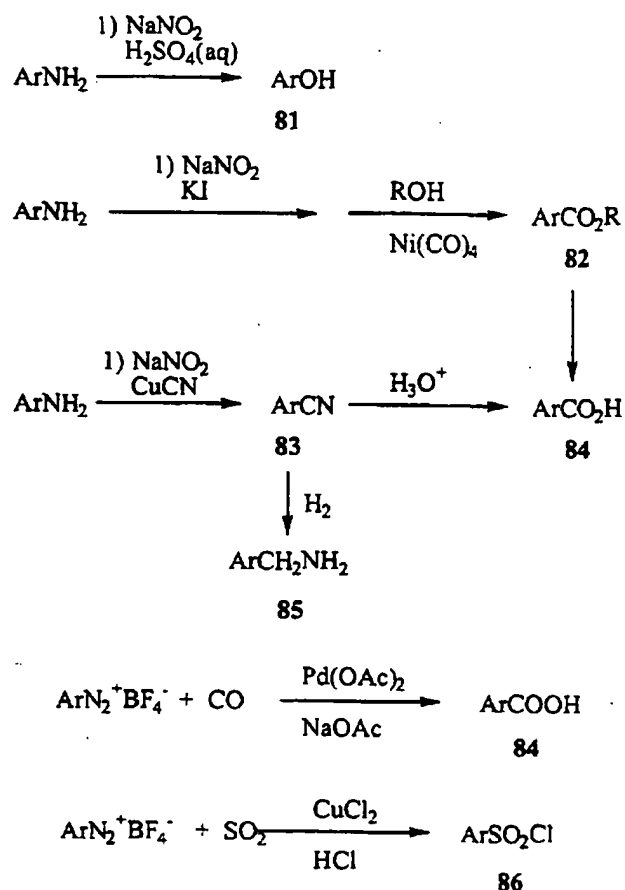
スキーム 6.



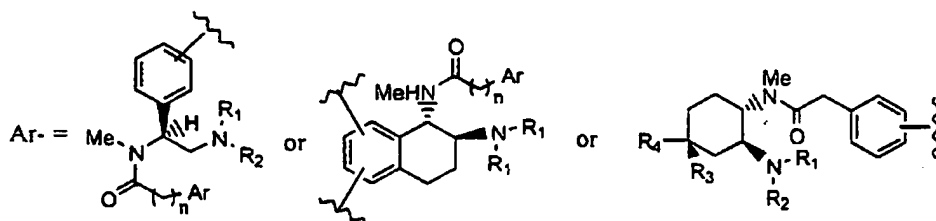
【0118】

【化38】

スキーム 7.



81, 82, 84, 85, 86 \longrightarrow 式 II ~ IV に示した類似体



【0119】

ここでの、 R_1 、 R_2 、および n は、式 I に定義した通りである

【0120】

スキーム 5 ~ 7 に示した手順に従って、以下の例示化合物を調製する。

【0121】

中間体(±)-64を、*t*-ブチルプロモアセテートで処理し、脱保護すると、(±)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-*N*-メチル-*N*-1-[1,2,3,4-テトラヒドロ-5-(*O*-2-酢酸)-ヒドロキシ-2-(1-ピロリジニル)ナフチル]アセトアミド(72)を製造できる。

【0122】

中間体(±)-65を、*t*-ブチルプロモアセテートで処理し、脱保護すると、(±)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-*N*-メチル-*N*-1-[1,2,3,4-テトラヒドロ-7-(*O*-2-酢酸)-ヒドロキシ-2-(1-ピロリジニル)ナフチル]アセトアミド(73)を製造できる。

【0123】

中間体(±)-66を、塩化メタンスルホンで処理すると、(±)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-*N*-メチル-*N*-1-[1,2,3,4-テトラヒドロ-7-(*N*-メタンスルホンアミド)-アミノ-2-(1-ピロリジニル)ナフチル]アセトアミド(74)を製造できる。

【0124】

中間体(±)-67を、塩化メタンスルホンで処理すると、(±)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-*N*-メチル-*N*-1-[1,2,3,4-テトラヒドロ-5-(*N*-メタンスルホンアミド)-アミノ-2-(1-ピロリジニル)ナフチル]アセトアミド(75)を製造できる。

【0125】

中間体(±)-68を、グリシンベンジルエステルで処理し、脱保護すると、(±)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-*N*-メチル-*N*-1-[1,2,3,4-テトラヒドロ-5-(*N*-2-酢酸)-カルボキシアミド-2-(1-ピロリジニル)ナフチル]アセトアミド(76)を製造できる。

【0126】

中間体(±)-69を、グリシンベンジルエステルで処理し、脱保護すると、(±)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-*N*-メチル-*N*-1-[1,2,3,4-テトラヒドロ-5-(*N*-2-酢酸)-スルホンアミド-2-(1-ピロリジニル)ナ

フチル]アセトアミド(77)を製造できる。

【0127】

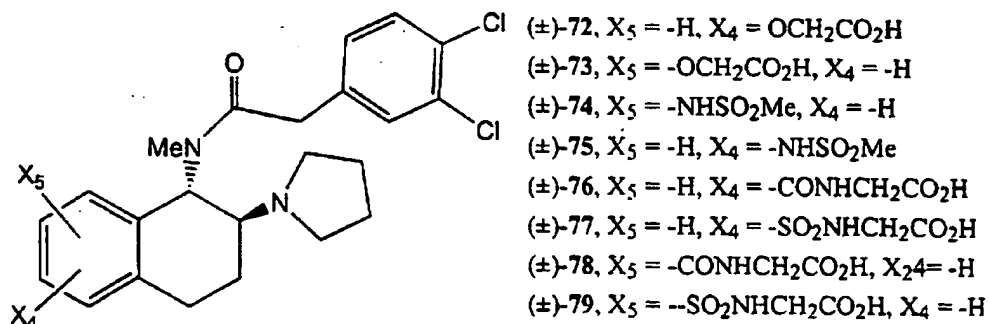
中間体(±)-70を、グリシンベンジルエステルで処理し、脱保護すると、(±)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-1-[1,2,3,4-テトラヒドロ-7-(N-2-酢酸)-カルボキシアミド-2-(1-ピロリジニル)ナフチル]アセトアミド(78)を製造できる。

【0128】

中間体(±)-71を、グリシンベンジルエステルで処理し、脱保護すると、(±)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-1-[1,2,3,4-テトラヒドロ-7-(N-2-酢酸)-スルホンアミド-2-(1-ピロリジニル)ナフチル]アセトアミド(79)を製造できる。

【0129】

【化39】

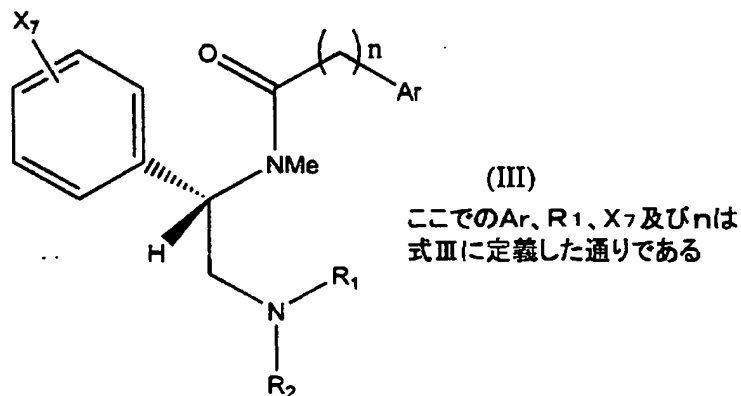


【0130】

本発明の式IIIの化合物は、中心フェニル環を極性基で置換することにより調製する。

【0131】

【化40】



【0132】

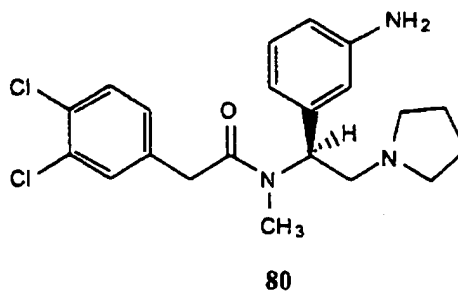
ここでのAr、R₁、R₂、X₇ およびnは、式Ⅲに定義した通りである。

【0133】

化合物80および類似体は、極性基の結合のために様々なジアゾニウム関連反応を受ける(スキーム7)。

【0134】

【化41】



【0135】

スキーム7に示した手順を使用して、以下の化合物を製造する。

【0136】

中間体81を、塩化ジベンジルホスホリルで処理し、次いで、脱保護すると、2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-{1-3-(O-ホスホリル)ヒ

ドロキシフェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル}アセトアミド(87)を製造できる。

【0137】

中間体85を、塩化メタンスルホンと結合させると、2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-{1-[3-(N-メタンスルホンアミド)アミノメチル]フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル}アセトアミド(88)を製造できる。

【0138】

中間体85を、2S-イソチオシアナトコハク酸と結合させ、脱保護すると、2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-{1-[3-(N-コハク酸-2S-チオウレイド)アミノメチル]フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル}アセトアミド(89)を製造できる。

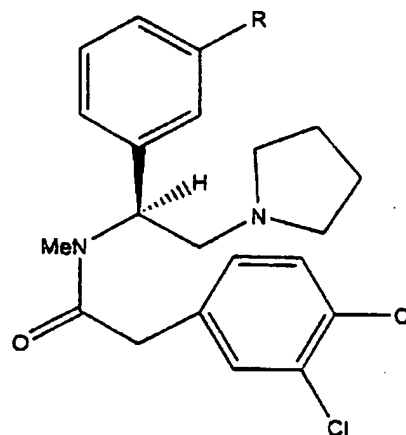
【0139】

中間体80を、塩化ジベンジルホスホリルで処理し、次いで、脱保護すると、2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-{1-3-(N-ホスホルアミド)アミノフェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル}アセトアミド(90)を製造できる。

【0140】

【化42】

- 87, R = -OPO₃H₂
 88, R = -CH₂NHSO₂Me
 89, R = (S)-CH₂NHC(S)NHCH(CO₂H)CH₂CO₂H
 90, R = -NHPO₃H₂



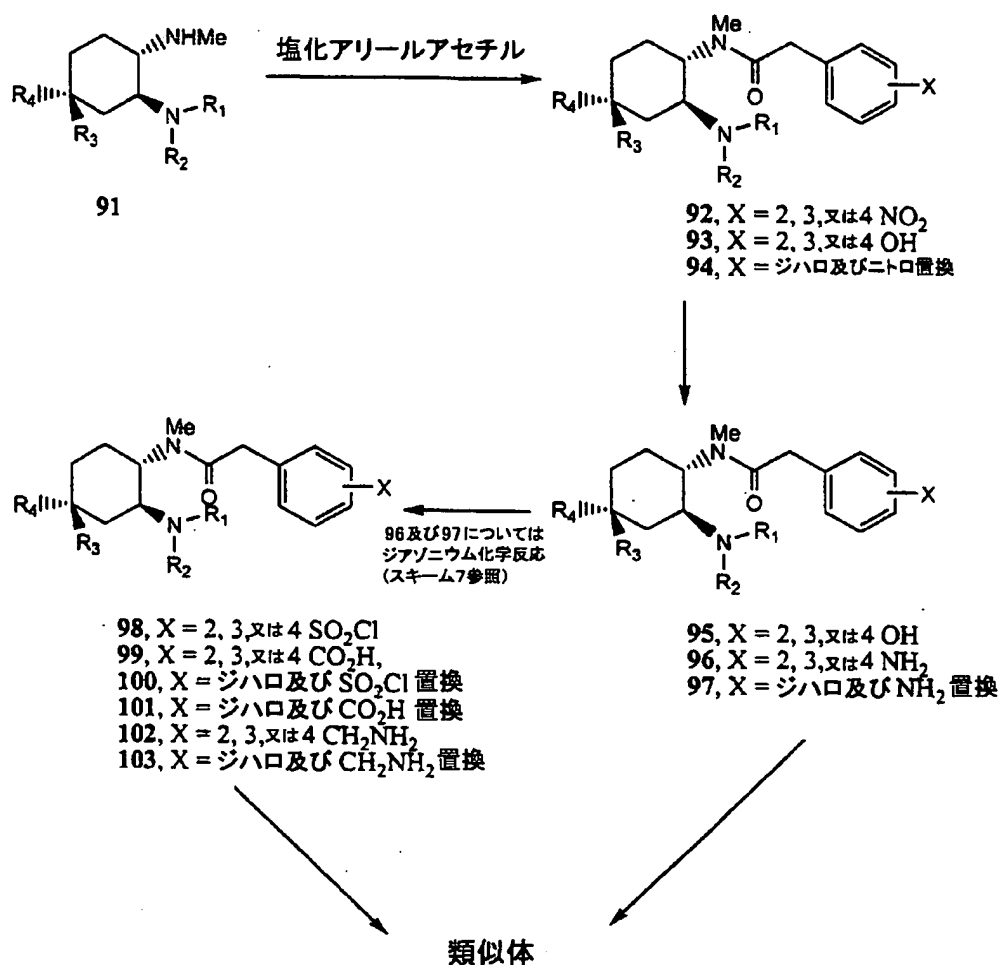
【0141】

式 I V の化合物は、スキーム 8 により調製し得る。

【0142】

【化43】

スキーム 8.



【0143】

ここでの R₁、R₂、R₃、および R₄ は、式 I I I および I V に定義される。

【0144】

ジアミノ中間体 91 (J. Med. Chem. 1990、33、286) は、ニトロフェニル酢酸の様々な位置異性体（これらは全て市販されている）に結合させることができる。ニトロ基の還元により、極性基の結合のためのアミノ基が提供される。別法として、アミノ中間体 95～97 は、アミノ基をカルボキシルおよびスルホニル

クロリド基に変換するジアゾニウム化学反応を容易に受ける。これにより、極性基は、様々なリンカーを介して結合できる。

【0145】

スキーム8の手順に従って、以下の化合物を製造する。

【0146】

中間体96を、塩化エタンスルホニルで処理すると、(一)-(5a, 7a, 8β)-N-メチル-N-[7-(1-ピロリジニル)-1-オキサスピロ[4,5]dec-8-イル]-3-(N-メタンスルホンアミド)アミノフェニルアセトアミド(104)を製造できる。

【0147】

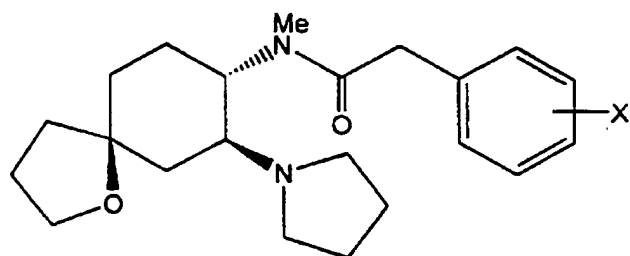
中間体98を、グリシンベンジルエステルと結合させて、脱保護すると、(一)-(5a, 7a, 8β)-N-メチル-N-[7-(1-ピロリジニル)-1-オキサスピロ[4,5]dec-8-イル]-3-(N-2-酢酸)スルホンアミドフェニルアセトアミド(105)を製造できる。

【0148】

中間体99を、グリシンベンジルエステルと結合させて、脱保護すると、(一)-(5a, 7a, 8β)-N-メチル-N-[7-(1-ピロリジニル)-1-オキサスピロ[4,5]dec-8-イル]-3-(N-2-酢酸)カルボキシアミドフェニルアセトアミド(106)を製造できる。

【0149】

【化44】



104, X = NHSO_2CH_3 ,
105, X = $\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$
106, X = $\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$

【0150】

上記の式の化合物は、1つ以上の不斉炭素原子を有し得る。上記化合物の純粋

な立体化学的異性体形が得られ得、ジアステレオ異性体が、結晶化およびクロマトグラフィー法を含むがこれに限定されない物理的分離法により単離され得る。シスおよびトランスジアステレオラセミ体はさらにその異性体に分割し得る。分離すれば、活性異性体を、その活性により同定し得る。しかし、かかる精製は、本明細書の組成物の調製または方法の実践に必要ではない。

【0151】

本明細書に使用したように、本明細書で提供される化合物はまた、鎮痛薬としての活性は有するが、投与または適用時に実質的なCNS効果は引き起こさない、薬学的に許容される塩、酸およびそのエステル、立体異性体、およびその代謝物およびプロドラッグを含む。代謝物は、化合物の投与および代謝時に生成される任意の化合物を含む。

【0152】

本発明の化合物のより詳細な調製は、以下に示す。

【0153】

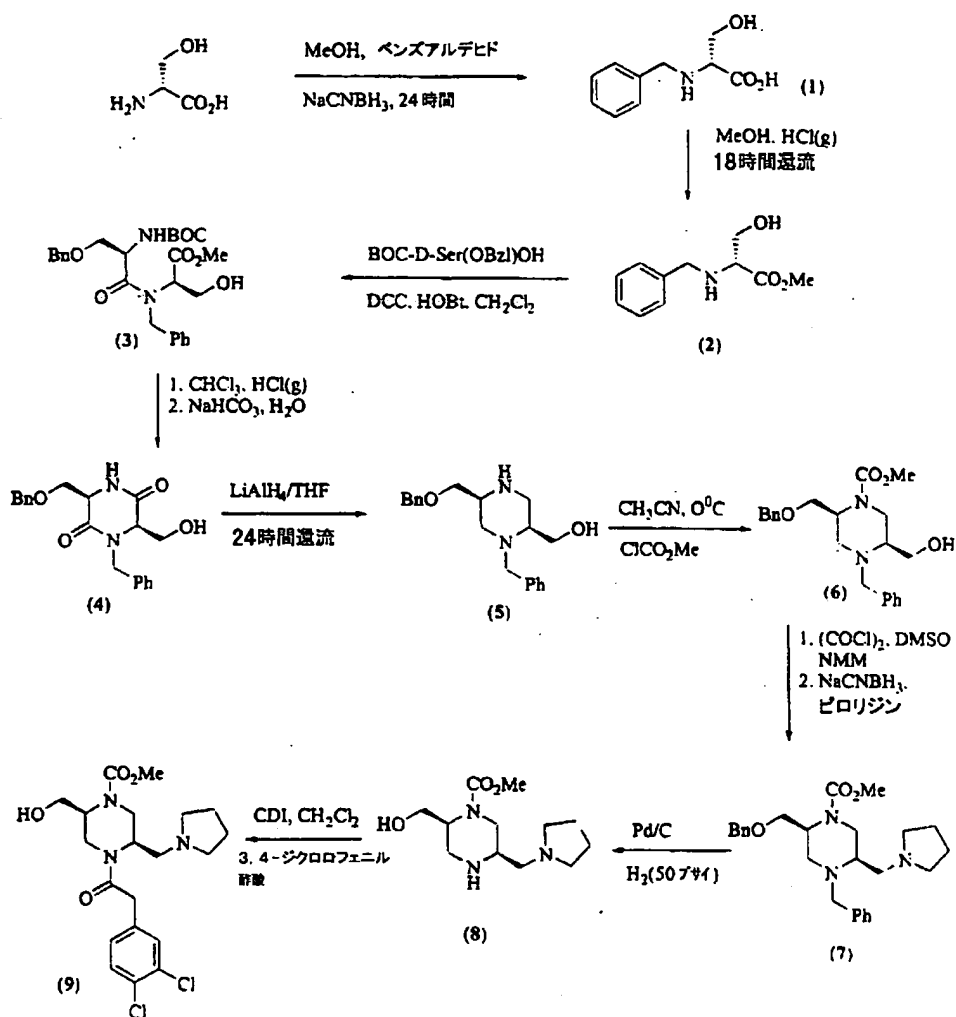
式Iの化合物

【0154】

式Iの化合物の準備のために、以下の中間体を調製した。

【0155】

【化45】



【0156】

N-ベンジル-D-セリン (1)¹ : D-セリン (25.0 g、0.237 mol) および 200 mL の無水メタノールの混合物に、水素化シアノホウ素ナトリウム (11.95 g、0.190 mol) を、氷浴を用いて温度を 0°C に維持しながら加えた。次いで、ベンズアルデヒド (26.5 mL、0.261 mol) を、 30°C の反応フラスコに滴下して加えた。混合物を 60 時間室温で攪拌した。次いで、混合物をろ過し、メタノール (50 mL) で濯いだ。白色固体を、 40°C の真空オーブンで 10 mmHg で 2 晩乾燥させた：24.5 g。ろ液を保持し、溶媒を蒸発させた。この油状物をシリカゲルカラム (10% MeOH/ CH_2Cl_2) に通過させ、3.4 g の所望の化合物を単離した。生成物の全量は、27.9 g (60.0% 収率) であった。¹ H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3

. 2.5 (m, 1H, CH)、3.85 (m, 2H, CH₂)、4.11 (d, 2H, ベンジルCH₂)、7.45~7.53 (m, 5H, ArH)。

【0157】

参考文献

(1) Ohfuné, Y. ; Kurokawa, N. ; Higuichi, N. ; Saito, M. ; Hashimoto, M. ; Tanaka, T. 。 α アミノ酸の効率的な1段階還元的N-モノアルキル化。Chemistry Letters 1984, 441-444。

【0158】

N-ベンジル-D-セリンメチルエステル (2) : 塩化水素 (ガス) を、無水メタノール中に10分間泡立てた。次いで、溶液を室温まで冷却した。次いで、N-ベンジル-D-セリン (24.6 g, 0.126 mol) を反応フラスコに加え、一晩乾燥窒素下で還流した。次いで、溶媒を蒸発させ、ジクロロメタン (200 mL) に溶かし、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。ジクロロメタン層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させた (23 g, 87.2% 収率)。¹H NMR (CDCl₃) δ 3.41 (d, 1H, CH)、3.52~3.80 (dd, 2H, ベンジル)、3.69 (s, 3H, OMe)、7.27 (s, 5H, ArH)。

【0159】

N-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル-D-Ser-(O-Bzl)]-N-ベンジル-D-Ser-OMe (3) ; N-boc-D-セリン-(O-bzl) OH (15 g, 50.76 mmol) の無水ジクロロメタン (200 mL) 溶液に、0℃のHOBt (7.54 g, 55.8 mmol) を乾燥窒素下で加えた。次いで、DCC (11.5 g, 55.7 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液を、反応フラスコに滴下して加えた。次いで、この混合物を1時間攪拌した。次いで、N-ベンジル-D-セリン-OMe (10 g, 47.8 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液を、反応フラスコに滴下して加えた。次いで、4日間攪拌した。次いで、ろ過し、ジクロロメタン (100 mL) で濯いだ。白色沈殿物はDCUおよびHOBtであった。ろ液を蒸発させ、酢酸エチル (100 mL) に再度溶解した。次いで、これを一晩でより多くのDCUを沈降

させた。これをろ過し、酢酸エチルで濯いだ。次いで、これをシリカゲルカラム (20%酢酸エチル/ヘキサン) で単離した: 油状物 17.3 g、74.3%収率。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.43 (s, 9H, t-Bu)、3.54 (t, 1H, OH)、3.72 (s, 3H, OMe)、3.75 (dd, 2H, CH₂)、3.79 (dd, 2H, CH₂)、4.41 (d, 2H, CH₂ ベンジル)、4.43 (d, 2H, CH₂ ベンジル)、7.27~7.30 (m, 10H, ArH)。

【0160】

(2R,5R)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-5-(ヒドロキシメチル)-4-(フェニルメチル)-3,6-ピペラジンジオン (4)² :

【0161】

無水クロロホルム (300 mL) に、塩化水素 (ガス) を泡立てた。次いで、ジペプチド (3) (13.5 g、27.7 mmol) のクロロホルム (100 mL) 溶液を、反応フラスコに加えた。フラスコに詮をして64時間攪拌した。次いで、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (100 mL) を加え、48時間激しく攪拌した。環化は、この時点で完了した。有機層を、1 L 分液漏斗で水層から分離した。生成物を、シリカゲルカラムからジクロロメタン-メタノール-0.88アンモニア (96:2:2) で溶出しながら単離すると、無定形固体として (4) (6.0 g、61.1%収率) が得られた。¹H NMR (CDCl₃) δ 3.72~3.96 (m, 7H)、3.97~5.24 (dd, 2H, CH₂ ベンジル)、4.45 (dd, 2H, CH₂ ベンジル)、7.15~7.30 (m, 10H, ArH); MS (FAB) m/e 355 (MH⁺)。

【0162】

参考文献

(2) Williams, T. M. ; Ciccarone, T. M. ; MacTough, S. C. 等。拘束アミノ酸としての2-置換ピペラジン。

【0163】

(2S,5S)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-4-(フェニルメチル)-5-ピペラジンメタノール (5) : 水素化リチウムアルミニウム (0.9 g、23.7

mmol) の無水テトラヒドロフラン (40 mL) 懸濁液を、ピペラジンジオン 4 (2.1 g、5.92 mmol) の無水テトラヒドロフラン (200 mL) 溶液で処理した。反応混合物を24時間還流加熱し、次いで、室温で12時間撹拌した。水 (10 mL)、次いで水酸化ナトリウム水 (1 N、10 mL) および水 (10 mL) を加えた。混合物をろ過し、ろ液を蒸発させると、5 (1.67 g、86.4% 収率) が粘性油状物として得られた。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.58 (dd、2H、CH₂)、2.61 (t、1H、OH)、3.10 (dd、2H、CH₂)、3.25 (dd、2H、CH₂)、3.50 (dd、2H、CH₂)、3.74 (s、2H、CH₂)、4.41 (dd、2H、CH₂ ベンジル)、7.20~7.30 (m、10H、ArH)。

【0164】

(2S,5S)-メチル2-[(ベンジルオキシ)メチル]-5-(ヒドロキシメチル)-4-(フェニルメチル)-1-ピペラジンカルボキシレート (6)³ : 5 (1.67 g、5.11 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 溶液を、0℃のクロロギ酸メチル (0.532 g、5.63 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 溶液で処理した。混合物を周囲温度で30分間撹拌し、次いで、炭酸ナトリウム水溶液 (15 mL) を加えた。有機層を除去し、水性残基をクロロホルム (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄し、乾燥し、蒸発させると、6 (1.52 g、77.3% 収率) が油状物として得られた。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.54 (dd、2H、CH₂)、2.45 (t、1H、OH)、2.72 (dd、2H、CH₂)、3.51 (dd、2H、CH₂)、3.67 (dd、2H、CH₂)、3.69 (s、3H、OMe)、3.81 (dd、2H、CH₂)、4.44 (dd、2H、CH₂ ベンジル)、7.17~7.31 (10H、ArH)。

【0165】

(2S,5S)-メチル2-[(ベンジルオキシ)メチル]-5-[(1-ピロリジニル)メチル]-4-(フェニルメチル)-1-ピペラジンカルボキシレート (7)³ : -65℃の塩化オキサリル (0.545 mL、6.24 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液を、反応温度を-65℃以下に維持しながら、ジメチルス

ルホキシド (1.14 mL、16.0 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液で処理した。混合物を -70°C で10分間攪拌し、次いで、ピペラジンメタノール (6:2 g、5.19 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液を、反応温度が -65°C 以下に維持されるような速度で加えた。反応混合物を -65°C で3時間攪拌し、N-メチルモルホリン (1.42 mL、12.91 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液を加えた。混合物を -20°C で45分間攪拌し、次いで、氷冷塩酸 (0.01 N、100 mL および 50 mL) で洗浄し、乾燥し、蒸発させ、高真空ポンプに一晩置いた。残渣をメタノール (10 mL) に溶かし、塩化水素メタノール溶液の添加により pH 6.0 に調整しておいた、 -10°C のピロリジン (0.91 mL、10.94 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に加えた。水素化シアノホウ素ナトリウム (0.67 g、10.66 mmol) および 4 Å モレキュラーシーブ (0.66 g) を加え、混合物を周囲温度で18時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を蒸発乾固した。残渣を炭酸ナトリウム水 (1 M、25 mL) に溶かし、ジクロロメタン (2×50 mL) で抽出した。生成物をシリカゲルカラムからジクロロメタン-メタノール (9:8:2) で溶出しながら単離すると、7 (1.0 g、23.0% 収率) が得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.75 (m、4H、 CH_2CH_2)、2.46 (m、3H)、2.48 (m、4H、 CH_2CH_2)、2.55 (dd、2H、 CH_2)、2.70~2.85 (m、3H)、3.41 (dd、2H、 CH_2)、3.69 (s、3H、OMe)、4.10 (m、1H)、4.20 (m、1H)、4.41 (dd、2H、 CH_2 ベンジル)、7.10~7.31 (m、10H、ArH)；MS (FAB) m/e 438 (MH^+)。

【0166】

(3) Naylor, A.; Judd, D. B.; Lloyd, J. E.; Scopes, D. I. C.; Hayes, A. G.; Birch, P. J.、強力で新規なクラスの κ 受容体アゴニスト：4-置換 1-(アリールアセチル)-2-[(ジアルキルアミノ)メチル]ピペラジン。J. Med. Chem. 1993, 36, 2075-2083。

【0167】

(2S, 5S)-メチル 2-(ヒドロキシメチル)-5-[(1-ピロリジニル)メチル

]ー1ーピペラジンカルボキシレート (8) : 7 (0.25 g、0.571 mmol) のエタノール (200 mL) 溶液を、10%パラジウム炭素 (Degussa型 E101 NE/W) を用いて50プサイで7日間水素化した。次いで、セライトを通してろ過し、ろ液を蒸発させた (0.13 g、0.5 mmol : 87%収率)。

【0168】

(2S,5S)ーメチル4ー[(3,4ージクロロフェニル)アセチル]ー2ー(ヒドロキシ)メチルー5ー[(1ーピロリジニル)メチル]ー1ーピペラジンカルボキシレート (9) : 1,1'ーカルボニルジイミダゾール (0.20 g、1.26 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、3,4ージクロロフェニル酢酸 (0.25 g、1.26 mmol) を滴下して加え、得られた溶液を窒素下で1時間室温で攪拌した。8 (0.13 g、0.5 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液を加え、混合物を18時間室温で攪拌した。反応混合物を炭酸ナトリウム溶液 (2 N、2×10 mL) で洗浄し、乾燥し、蒸発させると粘性の油状物が得られた。この物質をテトラヒドロフラン (5 mL) および水 (5 mL) の混合物に溶かし、水酸化リチウム (42 mg、1.0 mmol) で処理した。反応混合物を除去し、水性残渣をジクロロメタン (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し、蒸発させると、無色のゴム状物質が得られ、これをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチルーメタノール (40 : 1) を用いて溶出しながら精製すると、9 (155 mg、70%) が無色の泡状物として得られた。

【0169】

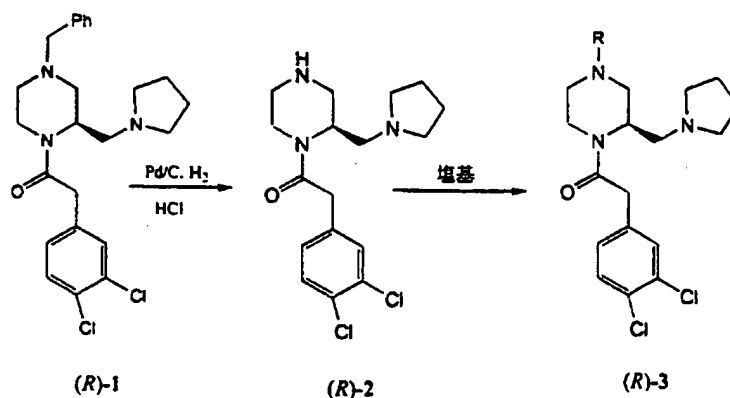
上記に示した中間体を使用して、以下の化合物を調製した。

【0170】

キラル化合物

【0171】

【化46】



【0172】

例1

【0173】

(R)-4-(フェニルメチル)-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩[(R)-1HCl]

ADL-01-0143-6

【0174】

化合物(R)-1HClを、文献の手順³に従って54%収率で調製した；融点168~170℃；¹H NMR (遊離塩基、200MHz、CDCl₃) δ 1.65 (4H、m)、1.95~3.00 (6H、m)、3.10~3.80 (9H、m)、4.35 (1H、m)、4.70 (1H、m)、7.00 (1H、m)、7.30 (7H、m)；MS (FAB) 448 (M+H⁺)；元素分析、計算値C₂₄ H₂₉ Cl₂ N₃ O₂·2HCl·H₂O：C、53.64；H、6.19；N、7.82。実測値：C、53.69；H、5.88；N、7.49。

【0175】

例2

【0176】

(R)-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩[(R)-2HCl]

ADL-01-0047-9

【0177】

化合物を、上記の参考文献に記載の手順に従って、(R)-1HClの触媒的水素化により調製した。生成物は遊離塩基として透明な油状物としてとして81%の収率で単離し、二塩酸塩は、1MエーテルHClから調製した；¹H NMR (遊離塩基、200MHz、CDCl₃) δ 1.67 (4H、m)、1.95～3.10 (6H、m)、3.10～3.80 (7H、m)、4.30 (1H、m)、4.65 (1H、m)、7.05 (1H、m)、7.35 (3H、m)；MS (FAB) 356 (M+H)⁺。

【0178】

例3

【0179】

(R)-4-メタンスルホニル-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-[(1-ピロリジニル)メチル]-ピペラジン塩酸塩 [(R)-3aHCl]

ADL-01-0039-6

【0180】

(R)-2 (712mg、10ml CH₂Cl₂ 中2mmol) 溶液に、塩化メタンスルホニル (573mg、5mmol) およびピリジン (1ml) を0℃で加え、一晩その温度で攪拌し、溶液を5%K₂CO₃ 溶液で洗浄し、ジクロロメタンで抽出し、乾燥し、溶媒を蒸発させると、粗油状物が得られた。この物質をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン-メタノール-アンモニア (100:5:1) を用いて溶出しながら精製すると、遊離塩基が得られ、これを2mlのジクロロメタンに溶かし、HCl (3ml、Et₂O中1M) を加えると、白色の塩(R)-3aHCl (600mg、69%) が得られた：融点130～132℃；¹H NMR (遊離塩基、200MHz、CDCl₃) δ 1.61～1.85 (4H、m)、2.38～2.65 (6H、m)、2.72 (3H、s)、2.80～3.06 (2H、m)、3.15～3.36 (1H、m)、3.50～3.96 (4H、m)、4.48～4.93 (1H、m)、7.00～7.10 (1H、m)、7.25～7.40 (2H、m)

) ; MS (FAB) 434 (M+H)⁺ ; 元素分析、計算値 C₁₈ H₂₅ Cl₂ N₃ O₃ S. HCl. 0.5 CH₃ OH : C、45.64 ; H、5.59 ; N、8.63。実測値 : C、45.69 ; H、5.58 ; N、8.73。

【0181】

例4

【0182】

(R)-4-t-ブチル-アセチル-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-[(1-ピロリジニル)メチル]-ピペラジン[(R)-3b]

ADL-01-0040-4

【0183】

(R)-2 (356mg、1.0mmol) アセトン中1mmol) 溶液に、ブromo酢酸 t-ブチル (234mg、1.2mmol) および K₂CO₃ (207mg、1.5mmol) を0℃で加え、一晩その温度で攪拌し、溶液を5%K₂CO₃ 水溶液で洗浄し、ジクロロメタンで抽出し、乾燥し、溶媒を蒸発させると、粗油状物が得られた。この物質をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン-メタノール-アンモニア (100:5:1) を用いて溶出しながら精製すると、(R)-3b (329mg、70%) が得られた : ¹H NMR (遊離塩基、200MHz、CDCl₃) δ 1.36 (9H、s)、1.91~2.37 (7H、m)、2.65~3.13 (7H、m)、3.58~4.20 (6H、m)、5.00 (1H、m)、7.12~7.21 (2H、m)、7.40 (1H、m)。化合物は、以下の反応に直接使用した。

【0184】

例5

【0185】

(R)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-3-[(1-ピロリジニル)メチル]-1-ピペラジン酢酸二塩酸塩[(R)-3c 2HCl]

ADL-01-0042-0

【0186】

化合物(R)-3b (329mg、0.7mmol) を、5mlのTHF/Et

2 O (1 : 1) に溶かし、HCl (5 ml、Et₂O 中 1 M) を加え、12 時間放置すると、白色の塩(R)-3cHCl (275 mg、61%) が得られた：融点 190℃ (分解)。¹H NMR (遊離塩基、200 MHz、CDCl₃) δ 1.85~2.20 (4H、m)、2.95~4.41 (17H、m)、5.18~5.35 (1H、m)、7.30~7.45 (1H、m)、7.56~7.72 (2H、m) ; MS (FAB) 414 (M+H)⁺ ; 元素分析、計算値 C₁₉H₂₅Cl₂N₃O₃ · 2HCl · 0.5H₂O : C、45.16 ; H、5.78 ; N、8.32。実測値 : C、44.91 ; H、5.88 ; N、8.56。

【0187】

例6

【0188】

(R)-4-N-t-Boc-D-アスパラギン酸-β-ベンジルエステル-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-[(1-ピロリジニル)メチル]-ペラジン[(R)-3d]

ADL-01-0048-7

【0189】

N-t-Boc-D-アスパラギン酸-β-ベンジルエステル (646 mg、2 mmol) および HOBt (270 mg、10 ml の CH₂Cl₂ 中 2 mmol) 溶液に、DCC (413 mg、2 mmol) を 0℃ で加え、1 時間その室温で攪拌し、(R)-2 (356 mg、10 ml の CH₂Cl₂ 中 2 mmol) を加え、24 時間室温で攪拌し、溶液を 5% K₂CO₃ 水溶液で洗浄し、ジクロロメタンで抽出し、乾燥させ、溶媒を蒸発させると、粗油状物が得られた。この物質をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン-メタノール-アンモニア (100 : 1 : 1) を用いて溶出しながら精製すると、(R)-3d (628 mg、95%) が得られた。¹H NMR (遊離塩基、200 MHz、CDCl₃) δ 1.35 (9H、s)、1.70~1.87 (4H、m)、2.32~3.16 (6H、m)、3.35~4.46 (6H、m)、4.80~5.68 (6H、m)、7.07~7.45 (8H、m)。化合物は、以下の反応に直接使用した。

【0190】

例7

【0191】

(R)-4-アスパラギン酸-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-[(1-ピロリジニル)メチル]-ピペラジン二塩酸塩[(R)-3e 2HCl]

ADL-01-0041-2

【0192】

化合物(R)-3dを、1mlのHOAcに溶かし、HCl (1ml、2N)を加え、20分間放置し、次いで1気圧で10%Pd炭素で室温で1時間水素化すると、白色の塩(R)-3e (430mg、91.5%)が得られた：融点168℃(分解)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.92~2.16 (4H、m)、2.75~5.28 (18H、m)、2.72 (3H、s)、7.31~7.52 (3H、m)、8.45~8.80 (3H、m)；MS (FAB) 471 (M+H)⁺；元素分析、計算値C₂₁H₂₈Cl₂N₄O₄·2HCl：C、46.34；H、5.18；N、10.29。実測値：C、45.52；H、6.02；N、9.73。

【0193】

例8

【0194】

(R)-4-アセチル-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-[(1-ピロリジニル)メチル]-ピペラジン塩酸塩[(R)-3fHCl]

ADL-01-0148-5

【0195】

化合物は、文献(J. Med. Chem. 1993、36、2075-2083)に報告されたように(R)-2から調製した。塩酸塩を、1MエーテルHClから調製すると、(R)-3fHClが88%の収率で得られた；融点153~155℃；MS (FAB) 398 (M+H)⁺；元素分析、計算値C₁₉H₂₅Cl₂N₃O₂·HCl·H₂O：C、52.49；H、6.03；N、9.66。実測値：C、50.40；H、6.23；N、9.28。

【0196】

例9

【0197】

(R)-4-(ジエトキシホスホネート)-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-[(1-ピロリジニル)メチル]-ピペラジン塩酸塩[(R)-3 g HCl]

ADL-01-0149-3

【0198】

(R)-2 (0.178 g, 0.5 mmol) の10 ml CH_2Cl_2 溶液に、 Et_3N (0.101 g, 1.0 mmol) およびジエチルクロロホスホネート (0.174 g, 1.0 mmol) を窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を室温で13時間攪拌し、次いで、10% K_2CO_3 水に注いだ。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で蒸発乾固すると、化合物が黄色の油状物として得られた。油状物をシリカゲルカラム (溶媒系: CH_2Cl_2 : CH_3OH : 28% NH_4OH , 95 : 5 : 2) で精製し、常法により塩酸塩に変換すると、(R)-3 g HCl が0.10 g (38%) 得られた; 融点168~170°C; ^1H NMR (遊離塩基、200 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (6H, t, $J=7.0\text{ Hz}$)、1.64 (4H, m)、2.30~2.70 (6H, m)、2.85~3.15 (1H, m)、3.45~3.80 (4H, m)、3.60 (2H, brs)、3.98 (4H, m)、4.35 (1H, m)、4.70 (1H, m)、7.00 (1H, m)、7.30 (2H, m); MS (FAB) 492、494 ($\text{M}+\text{H}^+$); 元素分析、計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$. P. HCl. 0.5 H_2O : C、46.90; H、6.37; N、7.81。実測値: C、46.66; H、5.90; N、8.16。

【0199】

例10

【0200】

(R)-4-トリフルオロアセチル-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-[(1-ピロリジニル)メチル]-ピペラジン塩酸塩[(R)-3 h HCl]

ADL-01-0150-1

【0201】

(R)-2 (0.356 g, 1.0 mmol) の10 ml の CH_2Cl_2 溶液に、 Et_3N (0.202 g, 2.0 mmol) および無水トリフルオロ酢酸 (0.42 g, 2.0 mmol) を窒素雰囲気下に加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌し、TLCにより、出発物質が依然存在したことが示され、さらに等量の無水トリフルオロ酢酸を加え、さらに12時間攪拌し続けた。反応液を上記のように後処理し、塩酸塩を通常のように調製すると、(R)-3 h HCl が0.25 g (50%) 得られた：融点 $145\sim 147^\circ\text{C}$ ； ^1H NMR (遊離塩基、200 MHz、 CDCl_3) δ 1.60 (4H, m)、2.20~2.75 (6H, m)、3.10 (1H, m)、3.45~3.80 (4H, m)、4.00 (1H, $J=14.0\text{ Hz}$, d)、4.25 (1H, m)、4.45 (1H, $J=14.0\text{ Hz}$, d)、4.70 (1H, m)、7.00 (1H, m)、7.28 (2H, m)；MS (FAB) 452、454 ($\text{M}+\text{H}^+$)；元素分析、計算値 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\cdot\text{HCl}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ ：C、45.85；H、4.86；N、8.44。実測値：C、46.26；H、4.82；N、8.33。

【0202】

例11

【0203】

(R)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-3-[(1-ピロリジニル)メチル]-1-ピペラジンカルボキシアミド塩酸塩[(R)-3 i HCl]

ADL-01-0151-9

【0204】

(R)-2 (0.356 g, 1.0 mmol) の酢酸 (0.186 g, 3.0 mmol) および水の溶液に、 KOCN (0.244 g, 3.0 mmol) を加え、反応混合物を室温で72時間攪拌した。10% K_2CO_3 水を反応混合物に加え、pHを12.0付近とし、生成物を CH_2Cl_2 で抽出し、飽和塩溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。減圧下で溶媒を除去すると、粗生成物が得られ、これをシリカゲルカラム (溶媒系： CH_2Cl_2 ： CH_3OH ：28%

NH₄ OH、95:5:1)で精製すると、所望の生成物が白色固体として得られた。塩酸塩を、1MエーテルHClから調製すると、白色固体として(R)-3*i*HClが0.15g(31%)得られた;¹H NMR(遊離塩基、200MHz、CDCl₃) δ 1.65(4H、m)、2.10~3.20(6H、m)、3.40~3.70(4H、m)、3.95(2H、m)、4.20(2H、J=14.0Hz、d、m)、4.70(1H、m)、5.35(2H、bs)、7.00(1H、m)、7.25(2H、m);MS(FAB) 399、401(M+H)⁺;元素分析、計算値C₁₈H₂₄Cl₂N₄O₂·HCl·H₂O. 0.125CH₂Cl₂:C、46.88;H、5.91;N、12.06。実測値:C、46.66;H、5.50;N、11.97。

【0205】

例12

【0206】

(R)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-3-[(1-ピロリジニル)メチル]-1-ピペラジンカルボキシアルデヒド塩酸塩[(R)-3*j*HCl]

ADL-01-0156-8

【0207】

(R)-2(0.356g、1.0mmol)の10mlのCH₂Cl₂溶液に、0℃の1.0mlのギ酸メチル(過剰量)を窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を24時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去すると、粗生成物が得られた。化合物をシリカゲルカラム(溶媒系:CH₂Cl₂:CH₃OH:28%NH₄OH、95:5:1)で精製し、塩酸塩、(R)-3*j*HCl、0.10g(23%)に変換した;融点126℃(分解);¹H NMR(遊離塩基、200MHz、CDCl₃) δ 1.62(4H、m)、2.10~3.20(6H、m)、3.35~3.85(5H、m)、4.25(3H、m)、4.60(1H、m)、7.00(1H、m)、7.26(2H、m)、7.90(1H、s);MS(FAB) 384、386(M+H)⁺。

【0208】

例13

【0209】

(R)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-3-[(1-ピロリジニル)メチル]-1-ピペラジーン-スルホンアミド塩酸塩[(R)-3kHCl]

ADL-01-0164-2

【0210】

(R)-2 (0.356 g、1.0 mmol) の5 ml のp-ジオキサン溶液に、スルファミド⁴ (NH₂SO₂NH₂、0.96 g、10 mmol) を窒素雰囲気下に加え、反応混合物を2時間還流加熱した。反応混合物を減圧下で蒸発乾固し、残渣をCH₂Cl₂に溶かし、10% K₂CO₃水、飽和塩溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を除去すると、生成物の遊離塩基が得られ、これをシリカゲルカラム (溶媒系: CH₂Cl₂: CH₃OH: 28% NH₄OH、98:2:1) で精製した。塩酸塩を1 M エーテルHCl から調製すると、(R)-3kHCl、0.10 g (21%) が得られた; 融点183~185 °C; ¹H NMR (遊離塩基、200 MHz、CDCl₃) δ 1.68 (4H、m)、2.30~3.00 (6H、m)、3.15~4.00 (5H、m)、4.15~4.65 (3H、m)、4.85 (1H、m)、7.00 (1H、m)、7.31 (4H、m); MS (FAB) 435 (M+H)⁺; 元素分析、計算値 C₁₇ H₂₄ Cl₂ N₄ O₃ S·HCl: C、43.28; H、5.34; N、11.87。実測値: C、42.90; H、5.35; N、11.43。

【0211】

参考文献

(4) Alker, D. 等、J. Med. Chem. 1990、33、585。

【0212】

例14

【0213】

(R)-4-(4-メチルフェニルスルホニル)-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-[(1-ピロリジニル)メチル]-ピペラジン塩酸塩[(R)-3lHCl]

ADL-01-0165-9

【0214】

(R)-2 (0.356 g, 1.0 mmol) の5 mL の CH_2Cl_2 溶液に、塩化p-トルエンスルホンル (0.38 g, 2 mmol)、次いで、0.5 mL のピリジンを含む雰囲気下で加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いで、10% K_2CO_3 水に注いだ。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を除去すると、生成物が得られ、これをシリカゲルカラム (溶媒系: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH} : 28\% \text{NH}_4\text{OH}$, 98:2:1) で精製した。塩酸塩を調製すると、(R)-3 HCl 、0.15 g (27%) が得られた; 融点 240°C (分解); ^1H NMR (遊離塩基, 200 MHz, CDCl_3) δ 1.65 (4H, m), 1.95~3.00 (6H, m), 2.38 (3H, s), 3.15~3.85 (5H, m), 4.45 (1H, m), 4.75 (1H, m), 6.95 (1H, m), 7.25 (4H, m), 7.50 (2H, $J=8.0\text{ Hz}$, d); MS (FAB) 510 ($\text{M}+\text{H}^+$); 元素分析、計算値 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 52.32; H, 5.35; N, 7.63。実測値: C, 52.23; H, 5.50; N, 7.51。

【0215】

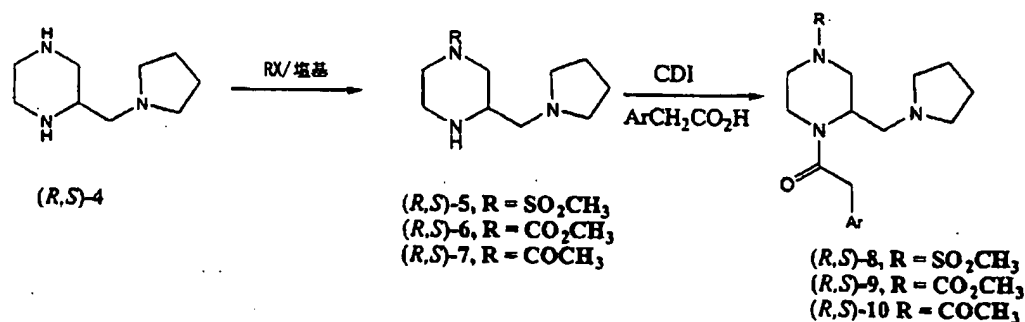
ラセミ化合物

【0216】

ラセミ化合物は、以下のステップにより説明するように調製した。

【0217】

【化47】



【0218】

(R,S)-2-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩[(R,S)-4HC1]

【0219】

化合物は、文献の手順¹に従って調製し、塩酸塩として単離した。

【0220】

(R,S)-4-(R=SO₂CH₃、CO₂CH₃、COCH₃)-2-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩[(R,S)-5,6,7]

【0221】

これらの化合物はまた、文献¹に記載の手順に従って調製し、各生成物は以下に使用する前に遊離塩基として精製した。

【0222】

例15

【0223】

(R,S)-4-メタンスルホニル-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-[(1-ピロリジニル)メチル]-ピペラジン塩酸塩[(R,S)-8aHCl] (一般的手順)

ADL-01-0135-2

【0224】

1,1'-カルボニルジイミダゾール (0.324 g, 2.0 mmol) を、3,4-ジクロロフェニル酢酸 (0.41 g, 2.0 mmol) の10 ml のCH₂Cl₂ 攪拌溶液に、室温で窒素雰囲気下に加え、得られた溶液をさらに1時間攪拌し続けた。次いで、得られた溶液を、(R,S)-5 (0.247 g, 1.0 mmol) の0℃の10 ml CH₂Cl₂ 攪拌溶液に加え、反応混合物をさらに20時間攪拌した。反応混合物をCH₂Cl₂ で希釈し、2MのNa₂CO₃ 水で洗浄した。有機層を乾燥および蒸発乾固し、生成物をシリカゲルカラム (溶媒系: CH₂Cl₂ : CH₃OH : 28%NH₄OH、98:2:1) で精製した。塩酸塩を、化合物をCH₂Cl₂ に再度溶解し、溶液を、1MエーテルHClで処理することにより調製すると、白色固体として(R,S)-8aHCl、0.20 g (32%) が得られた; NMR (R-3a参照); MS (FAB) 43

4 (M+H)⁺ ; 元素分析、計算値 C₁₈ H₂₅ Cl₂ N₃ O₃ S · HCl · 0.5 H₂O : C、45.13 ; H、5.51 ; N、8.77。実測値 : C、45.46 ; H、5.36 ; N、8.71。

【0225】

以下の化合物は、(R,S)-5、6および7から同じように調製した。

【0226】

例16

【0227】

(R,S)-4-メタンスルホニル-1-[(4-メチルスルホニルフェニル)アセチル]-2-[(1-ピロリジニル)-メチル]ピペラジン塩酸塩[(R,S)-8bHCl]

ADL-01-0117-0

【0228】

化合物は、4-メチルスルホニルフェニル酢酸から調製し、塩酸塩をCH₃OHから再結晶すると、(R,S)-8bHClが60%の収率で得られた；融点185~188℃；¹H NMR (遊離塩基、200MHz、CDCl₃) δ 1.65 (4H、m)、2.30~2.70 (6H、m)、2.80 (3H、s)、2.85~3.10 (3H、m)、3.00 (2H、m)、3.25 (1H、m)、3.50~3.95 (4H、m)、4.50 (1H、m)、4.80 (1H、m)、7.40 (2H、J=7.5Hz、d)、7.80 (2H、J=7.5Hz、d)；MS (FAB) 444 (M+H)⁺；元素分析、計算値 C₁₉ H₂₉ N₃ O₅ S₂ · HCl : C、47.54 ; H、6.30 ; N、8.75。実測値 : C、46.03 ; H、6.24 ; N、8.80。

【0229】

例17

【0230】

(R,S)-4-メタンスルホニル-1-[(2-ニトロフェニル)アセチル]-2-[(1-ピロリジニル)-メチル]ピペラジン塩酸塩[(R,S)-8cHCl]

ADL-01-0119-6

【0231】

化合物は、2-ニトロフェニル酢酸から65%の収率で塩酸塩として調製した；融点253~255℃；¹H NMR（遊離塩基、200MHz、CDCl₃）δ1.70（4H、m）、2.40~3.10（6H、m）、2.75（3H、s）、3.45（1H、m）、3.70~4.00（4H、m）、4.05~4.30（2H、m）、4.50（1H、m）、4.72（1H、m）、7.45（3H、m）、8.05（1H、J=8.0Hz、d）；MS（FAB）411（M+H）⁺；元素分析、計算値C₁₈H₂₆N₄O₅S·HCl：C、48.37；H、6.09；N、12.54。実測値：C、48.36；H、5.66；N、12.29。

【0232】

例18

【0233】

(R,S)-4-メタンスルホニル-1-[(4-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]-2-[(1-ピロリジニル)-メチル]ピペラジン塩酸塩[(R,S)-8dHCl]

ADL-01-0120-4

【0234】

化合物は、塩酸塩として4-トリフルオロメチルフェニル酢酸から82%の収率で調製した；融点182~185℃；¹H NMR（遊離塩基、200MHz、CDCl₃）δ1.65（4H、m）、2.35~3.05（6H、m）、2.71（3H、s）、3.25（1H、m）、3.50~3.95（5H、m）、4.55（1H、m）、4.85（1H、m）、7.30（2H、m）、7.50（2H、J=7.8Hz、d）；MS（FAB）434（M+H）⁺；元素分析、計算値C₁₉H₂₆F₃N₃O₃S·HCl·0.5H₂O：C、47.65；H、5.89；N、8.77。実測値：C、48.36；H、5.80；N、8.51。

【0235】

例19

【0236】

(R,S)-4-メタンスルホニル-1-[(3-インドリルアセチル)-2-[(1-ピロリジニル)-メチル]ピペラジン塩酸塩[(R,S)-8eHCl]

ADL-01-0134-5

【0237】

化合物は、3-インドール酢酸から調製し、遊離塩基として40%の収率で単離し、塩酸塩に変換した；融点219~221℃；¹H NMR（遊離塩基、200MHz、CDCl₃）δ1.65（4H、m）、2.10~3.00（6H、m）、2.55（3H、s）、3.10~3.45（2H、m）、3.45~3.90（4H、m）、4.05（1H、m）、4.55（1H、m）、4.90（1H、m）、7.05（3H、m）、7.25（1H、m）、7.50（1H、m）、8.95（1H、bs）；MS（FAB）405（M+H）⁺；元素分析、計算値C₂₀H₂₈N₄O₃S·HCl·0.5H₂O：C、58.09；H、7.07；N、13.55。実測値：C、58.37；H、6.68；N、13.30。

【0238】

例20

【0239】

(R,S)-メチル4-[(4-メチルスルホニルフェニル)アセチル]-3-[(1-ピロリジニル)-メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩[(R,S)-9aHCl]

ADL-01-0092-5

【0240】

化合物は、4-メチルスルホニルフェニル酢酸から調製し、塩酸塩は、1MエーテルHClから調製すると、(R,S)-9aHClが46%の収率で得られた；融点225℃；¹H NMR（遊離塩基、200MHz、CDCl₃）δ1.60（4H、m）、2.15~2.95（6H、m）、2.98（3H、s）、3.15（2H、m）、3.35（3H、m）、3.60（3H、s）、3.95（2H、m）、4.30（1H、m）、4.72（1H、m）、7.45（2

H、m)、7.75 (2H、J=7.5 Hz、d); MS (FAB) 424 (M+H)⁺; 元素分析、計算値 C₂₀ H₂₉ N₃ O₅ S. HCl. 0.25 H₂O : C、51.72; H、6.62; N、9.05。実測値: C、51.93; H、6.47; N、8.44。

【0241】

例21

【0242】

(R,S)-メチル4-[(4-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]-3-[(1-ピロリジニル)-メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩[(R,S)-9bHCl]

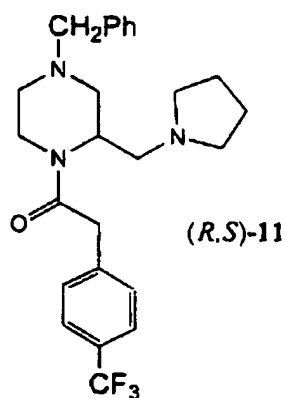
ADL-01-0094-1

【0243】

化合物は、塩酸塩として4-トリフルオロメチルフェニル酢酸から調製すると、(R,S)-9bHClが48%の収率で得られた; 融点210℃; ¹H NMR (200MHz、CDCl₃) δ 1.50 (4H、m)、1.95~2.30 (6H、m)、2.35~3.50 (4H、m)、3.65 (3H、S)、3.70~4.50 (5H、m)、7.45 (4H、m); MS (FAB) 414 (M+H)⁺; 元素分析、計算値 C₂₀ H₂₆ F₃ N₃ O₃. HCl. 0.25 H₂O : C、52.86; H、6.10; N、9.25。実測値: C、53.03; H、5.94; N、8.94。

【0244】

【化48】



【0245】

別の少量生成物(R,S)-11 (ADL-01-0093-3) を塩酸塩としてこの反応から10%の収率で単離した；融点190℃；MS (FAB) 446 (M+H)⁺。

【0246】

例22

【0247】

(R,S)-メチル4-[(3-インドリル)アセチル]-3-[(1-ピロリジニル)-メチル]-1-ピペラジーン-カルボキシレート塩酸塩[(R,S)-9cHCl]

ADL-01-0095-8

【0248】

化合物は、3-インドール酢酸から調製し、塩酸塩を調製すると、(R,S)-9cHClが75%の収率で得られた；融点143℃；¹H NMR (200 MHz、CDCl₃) δ 1.55 (4H、m)、1.90~2.52 (6H、m)、2.70~3.75 (9H、m)、3.35 (3H、s)、6.60 (2H、m)、6.85 (2H、m)、7.20 (1H、s)、7.65 (1H、br s)；MS (FAB) 385 (M+H)⁺。

【0249】

例23

【0250】

(R,S)-メチル4-[(2-ニトロフェニル)アセチル]-3-[(1-ピロリジニル)-

ル)-メチル]-1-ピペラジーン-カルボキシレート塩酸塩[(R,S)-9dHCl
1]

ADL-01-0096-6

【0251】

化合物は、2-ニトロフェニル酢酸から調製し、塩酸塩は、1MエーテルHClから調製すると、(R,S)-9dHClが42%の収率で得られた；融点228℃；¹H NMR（遊離塩基、200MHz、CDCl₃）δ1.60（4H、brs）、1.80~2.30（4H、m）、2.70（2H、m）、3.05（2H、m）、3.60（3H、s）、3.55~4.10（4H、m）、4.35（2H、J=14.0Hz、dd）、5.10（1H、m）、7.50（3H、m）、8.05（1H、J=7.5Hz、d）；MS（FAB）391（M+H）⁺；元素分析、計算値C₁₉H₂₆N₄O₅・HCl：C、53.46；H、6.37；N、13.12。実測値：C、54.29；H、6.38；N、12.58。

【0252】

例24

【0253】

(R,S)-メチル4-[(2-メトキシフェニル)アセチル]-3-[(1-ピロリジ
ニル)-メチル]-1-ピペラジーン-カルボキシレート塩酸塩[(R,S)-9eHCl
1]

ADL-01-0097-4

【0254】

化合物は上記のように2-メトキシフェニル酢酸から調製すると、(R,S)-9eHClが12%の収率で得られた；融点120℃；¹H NMR（遊離塩基、200MHz、CDCl₃）δ1.65（4H、m）、2.25~2.95（6H、m）、3.10（1H、m）、3.30~4.10（5H、m）、3.60（3H、s）、3.70（3H、s）、4.40（1H、m）、4.70（1H、m）、6.84（2H、m）、7.15（3H、m）；MS（FAB）376（M+H）⁺；元素分析、計算値C₂₀H₂₉N₃O₄・HCl・H₂O：C

、55.87; H、7.50; N、9.7。実測値: C、55.78; H、6.97; N、9.42。

【0255】

例25

【0256】

(R,S)-メチル4-[(2-アミノフェニル)アセチル]-3-[(1-ピロリジニル)-メチル]-1-ピペラジン-カルボキシレート塩酸塩[(R,S)-9f2HCl]

ADL-01-0098-2

【0257】

化合物は、文献1に記載の手順に従って、(R,S)-9eHClの10%Pd/Cでの水素化により調製した。化合物(R,S)-9fHClは、二塩酸塩として84%の収率で単離した; 融点195℃(分解); ^1H NMR (200MHz、DMSO- d_6) δ 2.00 (4H、m)、3.05~4.45 (16H、m)、3.75 (3H、s)、5.00 (1H、m)、7.45 (4H、brs); MS (FAB) 361 (M+H) $^+$; 元素分析、計算値C₁₉H₂₈N₄O₃·2HCl·H₂O: C、50.56; H、7.15; N、12.41。実測値: 50.36; H、7.26; N、12.05。

【0258】

例26

【0259】

(R,S)-4-アセチル-1-[(4-メチルスルホニルフェニル)アセチル]-3-[(1-ピロリジニル)-メチル]-ピペラジン塩酸塩[(R,S)-10aHCl]

ADL-01-0144-4

【0260】

化合物は、上記のように4-メチルスルホニルフェニル酢酸から調製し、塩酸塩は常法で調製すると、(R,S)-10aHClが45%の収率で得られた; 融点145~147℃; ^1H NMR (200MHz、DMSO- d_6) δ 1.90 (4H、m)、2.17 (3H、s)、2.65~3.80 (6H、m)、3

、3.2 (3H、s)、3.85~4.45 (8H、m)、5.05 (1H、m)、7.65 (2H、J=8.0 Hz、d)、7.95 (2H、J=8.0 Hz、d) ; MS (FAB) 408 (M+H)⁺。

【0261】

例27

【0262】

(R,S)-4-アセチル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]-3-[(1-ピロリジニル)-メチル]-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩[(R,S)-10bHCl]

ADL-01-0145-1

【0263】

化合物は、4-トリフルオロメチルフェニル酢酸から調製し、塩酸塩の(R,S)-10bHClとして30%の収率で単離した；融点110℃；¹H NMR (200MHz、DMSO-d₆) δ 2.00 (4H、m)、2.15 (3H、s)、2.70~3.25 (6H、m)、3.50~4.45 (8H、m)、5.05 (1H、m)、7.70 (4H、m) ; MS (FAB) 398 (M+H)⁺。

【0264】

例28

【0265】

(R,S)-4-アセチル-1-[(2-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]-3-[(1-ピロリジニル)-メチル]-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩[(R,S)-10cHCl]

ADL-01-0157-6

【0266】

化合物は、2-トリフルオロメチルフェニル酢酸から調製し、塩酸塩を1MエーテルHClから調製すると、(R,S)-10cHClが57%の収率で得られた；融点220℃(分解)；¹H NMR (遊離塩基、200MHz、CDCl₃) δ 1.65 (4H、m)、2.05 (3H、s)、2.25~3.25 (6

H、m)、3.40~4.10 (6H、m)、4.50 (2H、m)、4.70 (1H、m)、7.30 (2H、m)、7.60 (2H、m); MS (FAB) 398 (M+H)⁻。

【0267】

例29

【0268】

(R,S)-4-アセチル-1-[(3-ニトロフェニル)アセチル]-3-[(1-ピロリジニル)-メチル]-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩[(R,S)-10dHCl]

ADL-01-0158-4

【0269】

化合物は、3-ニトロフェニル酢酸から調製し、塩酸塩の(R,S)-10dHClを、白色固体として69%の収率で単離した; 融点143~145℃; ¹H NMR (遊離塩基、200MHz、CDCl₃) δ 1.63 (4H、brs)、2.05 (3H、s)、2.20~2.80 (6H、m)、2.90~3.25 (2H、m)、3.50~3.90 (3H、m)、4.00 (1H、J=14.0Hz、d)、4.45 (2H、m)、4.65 (1H、m)、7.45 (2H、m)、8.00 (2H、m); MS (FAB) 375 (M+H)⁺; 元素分析、計算値C₁₉ H₂₆ N₄ O₄ · HCl · H₂O: C、53.21; H、6.81; N、13.06。実測値: C、53.51; H、6.13; N、12.91。

【0270】

例30

【0271】

(R,S)-4-アセチル-1-[(2-ニトロフェニル)アセチル]-3-[(1-ピロリジニル)-メチル]-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩[(R,S)-10eHCl]

ADL-01-0163-4

【0272】

化合物は、上記のように2-ニトロフェニル酢酸から調製すると、(R,S)-10fHClが白色固体として50%の収率で得られた；融点180℃（分解）；¹H NMR（遊離塩基、200MHz、CDCl₃）δ 1.63（4H、m）、2.04（3H、s）、2.20~2.85（6H、m）、2.98~3.35（3H、m）、3.60~4.25（4H、m）、4.60（2H、m）、7.35（3H、m）、8.00（1H、J=7.0Hz、d）；MS（FAB）375（M+H）⁺；元素分析、計算値C₁₉H₂₆N₄O₄·HCl·0.5H₂O：C、55.54；H、6.62；N、13.64。実測値：C、54.38；H、6.35；N、13.58。

【0273】

例31

【0274】

(R,S)-4-アセチル-1-[(4-ニトロフェニル)アセチル]-3-[(1-ピロリジニル)-メチル]-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩[(R,S)-10fHCl]

ADL-01-0159-2

【0275】

化合物は2-ニトロフェニル酢酸から前記のように調製すると、(R,S)-10fHClが52%の収率で得られた；融点146~148℃；¹H NMR（遊離塩基、200MHz、CDCl₃）δ 1.68（4H、m）、2.07（3H、s）、2.20~2.75（6H、m）、3.40~3.90（3H、m）、4.05（1H、J=13.5Hz、d）、4.50（2H、m）、7.35（2H、J=8.0Hz、d）、8.10（2H、J=8.0Hz、d）；MS（FAB）375（M+H）⁺；元素分析、計算値C₁₉H₂₆N₄O₄·HCl·0.5H₂O·0.125CH₂Cl₂：C、53.36；H、6.61；N、13.01。実測値：C、53.16；H、6.27；N、13.36。

【0276】

例32

【0277】

(R,S)-4-(フェニルメチル)-1-[(4,5-ジクロロ-2-ニトロフェニル)
アセチル]-2-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン二塩酸塩[(R,S)-1
2 2HCl]

ADL-01-0166-7

【0278】

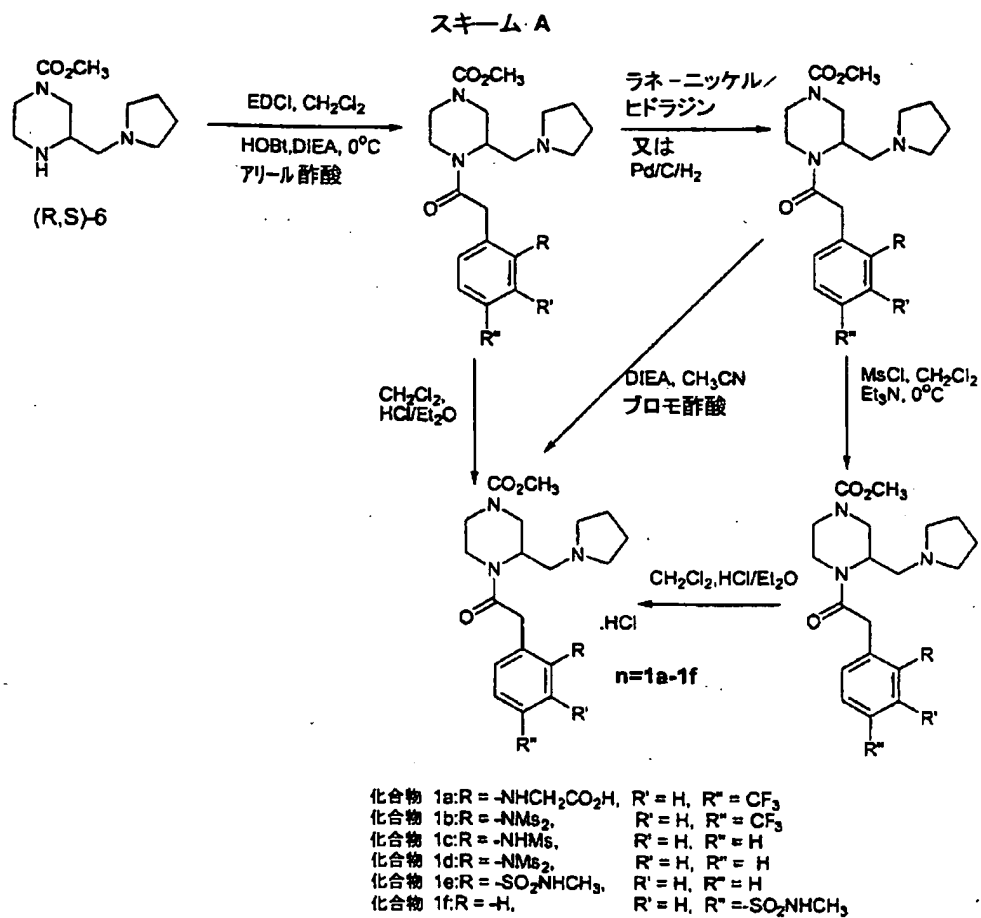
化合物は、4-フェニルメチル-2[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン（参考文献1）および4,5-ジクロロ-2-ニトロフェニル酢酸から、上記の方法に従って調製すると、(R,S)-12 2HClが63%の収率で得られた；融点235℃（分解）；¹H NMR（遊離塩基、200MHz、CDCl₃）δ1.66（4H、m）、2.05～3.00（8H、m）、3.45（4H、m）、4.00（5H、m）、4.60（1H、m）、7.35（6H、m）、8.15（1H、s）；MS（FAB）493（M+H）⁺；元素分析、計算値C₂₄H₂₉Cl₂N₄O₃・2HCl：C、50.99；H、5.53；9.91。実測値：C、50.55；H、5.16；N、9.44。

【0279】

式IAの化合物（化合物1a～1qq）の調製は、スキームA、B、C、D、EおよびFに従って実施する。

【0280】

【化49】

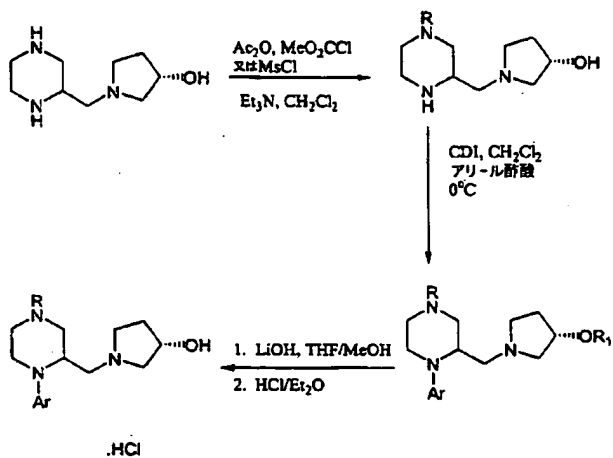


【0281】

【化50】

【化 5 1】

スキーム C



111: R= -Ms, Ar= -3,4- ジクロロフェニルアセチル

11n: R= -Ms, Ar= -4-トリフルオロフェニルアセチル

1j: R= -CO₂CH₃,

R₁=Ar= -4-トリフルオロフェニルアセチル

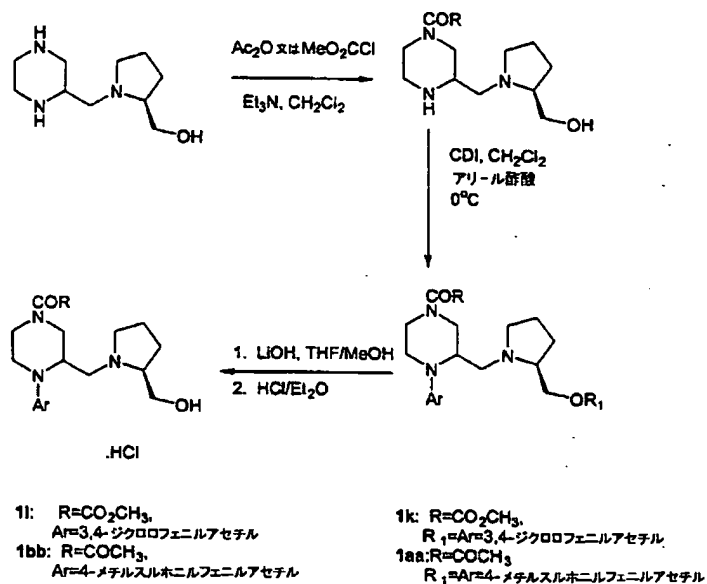
1u: R=COCH₃,

R₁=Ar=4-メチルスルホニルフェニルアセチル

【0284】

【化52】

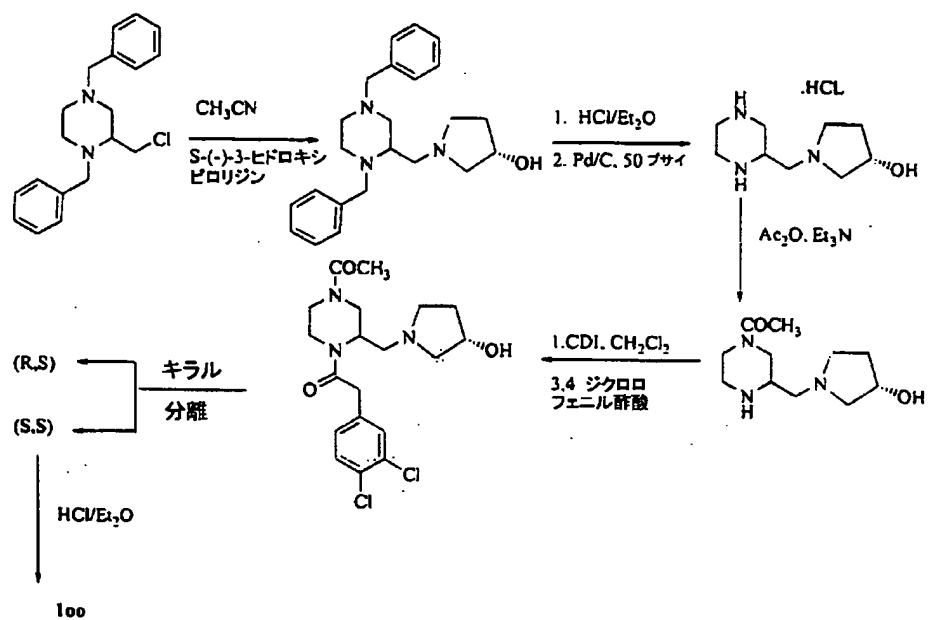
スキーム D



【0285】

【化53】

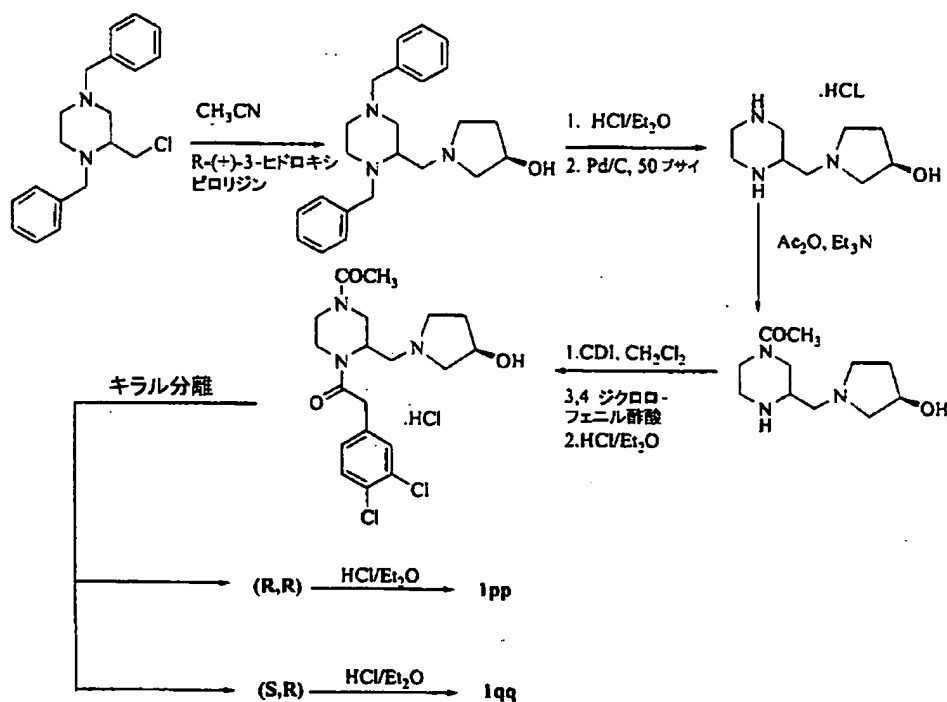
スキーム E



【0286】

【化54】

スキーム F



【0287】

例 1 a

【0288】

メチル-4-[-2-グリシル-4-(トリフルオロメチルフェニル)アセチル]-
3-(R,S)-[(1-ピロリジニル)-メチル]-1-ピペラジincarボキシレー
ト

【0289】

メチル-4-[(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]-3-
(R,S)-[(1-ピロリジニル)-メチル]-1-ピペラジincarボキシレー
ト

(手順A) (a) : 2-ニトロ-4-トリフルオロフェニル酢酸 (2.8 g、
11.2 mmol) の 30 mL の乾燥 CH_2Cl_2 溶液に、窒素雰囲気下で、H
OBT (1.3 g、9.6 mmol) を加えた。反応混合物を 0°C で攪拌し、固
体 EDCI (2.25 g、11.75 mmol) を加えた。次いで、30 分間 0

℃で攪拌した。メチル-3-(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート¹ (2.0 g、8.87 mmol) の5 mLの乾燥CH₂Cl₂ 溶液を加え、次いでDIEA (1.68 mL、9.64 mmol) を加えた。反応混合物を、室温まで加温しながら24時間攪拌した。次いで、反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ、30分間攪拌した。CH₂Cl₂ で希釈した後、有機層を分離し、飽和NaHCO₃、塩溶液、および水で洗浄した。次いで、Mg₂SO₄ で乾燥させた。化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、CH₂Cl₂ : CH₃OH : (98 : 2) で溶出しながら精製すると、遊離塩基として所望の生成物 (3.15 g、78%収率) が得られた。次いで、次のステップに移行する。¹H NMR (遊離塩基、200 MHz、CDCl₃) δ 1.76 (4H、m)、2.65 (4H、m)、3.02 (2H、m)、3.74 (s、3H)、4.21 (4H、m)、7.56 (dd、J=2.4、8.0 Hz、1H)、7.85 (d、J=8.0 Hz、1H)、8.4 (d、J=2.4 Hz、1H) ; MS (FAB) m/z 459。

【0290】

メチル-4-[(2-アミノ-4-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]-3-(R,S)-[(1-ピロリジニル)-メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩 (b) : 化合物 a (1.18 g、2.57 mmol) を、エタノール (50 mL) に溶かし、55℃まで加熱した。水和ヒドラジン (0.9 mL、28.12 mmol) および1すくい(1)のラネーニッケルを反応フラスコに加えた。激しく攪拌する。全てのヒドラジンが消費されるまで(泡発生が停止するまで)ラネーニッケルを加え続ける。30℃に冷却し、セライトでろ過し、熱メタノールで洗浄する。(ラネーニッケルを乾燥させないこと!) 溶媒を蒸発させ、HCl塩 (1.0 g ; 90.6%) を生成する ; 融点160~165℃。¹H NMR (遊離塩基、200 MHz、CDCl₃) δ 1.76 (4H、m)、2.5~3.1 (7H、m)、3.74 (3H、s)、4.15 (2H、m)、4.55 (2H、m)、6.90 (1H、J=2.4 Hz、d)、6.95 (1H、J=2.4 Hz、8.0 Hz、dd)、7.15 (1H、J=8.0 Hz、d)。MS (FAB) m/z 429。元素分析、計算値C₂₀ H₂₇ N₄ F₃ O₃ · HCl。

H₂O : C、49.69 ; H、6.21 ; N、11.60。実測値 : C、49.57 ; H、6.04 ; N 11.32。

【0291】

ブromo酢酸 (0.356 g、2.56 mmol) および DIEA (1.0 mL、5.74 mmol) の CH₃CN (15 mL) 溶液に、化合物 b を加え、55℃まで16時間加熱した。次いで、75℃まで4時間加熱した。反応は完了した。溶媒を蒸発させ、エタノール (25.0 mL) に再度溶かした。0.1 M の Na₂CO₃ (20 mL) を加え、ろ過し、煮沸エタノール (15 mL) で洗浄した。ろ液を蒸発させ、イソプロパノール (10 mL) に溶かす。沈降物が形成されるまでジエチルエーテル (5.0 mL) を加える。白色固体が得られる (融点 165~170℃ ; 0.3 g、24.8%収率)。¹H NMR (遊離塩基、200 MHz、CDCl₃) δ 2.19 (4H、m)、2.95 (4H、m)、3.2~3.7 (4H、m)、3.74 (3H、s)、3.8~4.2 (4H、m)、4.7 (1H、m)、5.2 (1H、m)、6.86 (1H、J=2.4 Hz、d)、7.0 (2H、J=8.0 Hz、d)。MS (FAB) m/z 487。元素分析、計算値 C₂₂H₂₉N₄F₃O₅、0.5 C₂H₆O、0.5 H₂O : C、53.28 ; H、6.37 ; N、10.81。実測値 : C、53.50 ; H、6.25 ; N 10.51。

【0292】

例 1 b

【0293】

メチル-4-[(2-[N,N-ビス-メチルスルホンアミド]-4-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]-3-(R,S)-[(1-ピロリジニル)-メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート二塩酸塩

【0294】

化合物 b (0.4 g、0.933 mmol) およびトリエチルアミン (0.26 mL、1.86 mmol) の 0℃ の CH₂Cl₂ (10.0 mL) 溶液に、塩化メタンスルホニル (0.144 mL、1.86 mmol) を加えた。反応液を16時間攪拌した。反応液を CH₂Cl₂ (40.0 mL) で希釈し、飽和 Na

HCO₃ 溶液および水で洗浄した。次いで、Mg₂SO₄ で乾燥させた。次いで、シリカゲルカラム（溶媒系：CH₂Cl₂：CH₃OH：28%NH₄OH（98：2：2））で単離すると、遊離塩基として所望の生成物（0.4g、73%）が得られた。溶媒を蒸発させ、HCl 塩（0.14g；融点155～160℃）を生成する。¹H NMR（遊離塩基、200MHz、CDCl₃）δ 1.76（4H、m）、2.75～3.31（11H、m）、3.47（3H、s）、3.50（3H、s）、3.72（3H、s）、3.8～4.3（5H、m）、4.55（1H、m）、4.95（1H、m）、7.5～7.9（3H、Ar）。MS（FAB）m/z 585。元素分析、計算値C₂₂H₃₁N₄F₃O₇S₂・2HCl：C、42.54；H、5.19；N、9.02。実測値：C、42.58；H、5.23；N、8.91。

【0295】

例1c

【0296】

メチル-4-[(2-[N-メチルスルホンアミド]フェニル)アセチル]-3-(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩

メチル-4-[(2-ニトロフェニル)アセチル]-3-(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート（c）：化合物は、2-ニトロフェニル酢酸から手順Aに従って調製し、シリカゲルカラム（溶媒系：CH₂Cl₂：CH₃OH：28%NH₄OH（99：1：2））で単離すると、遊離塩基として所望の生成物（3.15g、78%）が得られた。次いで、次のステップに移行する。¹H NMR（遊離塩基、300MHz、CDCl₃）δ 1.75（4H、m）、2.53（4H、m）、3.02（2H、m）、3.74（s、3H）、4.21（4H、m）、7.4（1H、ArH、m）、7.56（1H、J=1.2Hz、d）、7.61（1H、J=1.2、7.4Hz、dd）、8.11（1H、J=8.0Hz、d）。

【0297】

メチル-4-[(2-アミノフェニル)アセチル]-3-(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート（d）：次いで、化合物c

を、エタノール (200 mL) に溶かし、Pd/C (Degussa; 10%; 3.0 g) をParrボトル (500 mL) に加えた。次いで、ボトルを、6時間、50 PSIのParr Shaker Hydrogenatorに接続した。反応は完了した。これをセライトでろ過した。溶媒を蒸発させ、最終ステップに移行する。

【0298】

次いで、上記化合物 d (0.15 g、0.33 mmol) およびトリエチルアミン (0.10 mL、0.66 mmol) の0℃のCH₂Cl₂ (10.0 mL) 溶液に、塩化メタンスルホン (0.026 mL、0.33 mmol) を加えた。反応液を16時間攪拌した。反応液をCH₂Cl₂ (20.0 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃ 溶液および水で洗浄した。次いで、MgSO₄ で乾燥させた。次いで、シリカゲルカラム (溶媒系: CH₂Cl₂ : CH₃OH : 28% NH₄OH (98:2:2)) で単離すると、遊離塩基として所望の生成物 (0.1 g、68%) が得られた。溶媒を蒸発させ、HCl塩 (0.06 g; 融点130~135℃) を生成した。¹H NMR (遊離塩基、200 MHz、CDCl₃) δ 1.75 (4H、m)、2.2 (1H、m)、2.5~3.1 (6H、m)、3.01 (3H、s)、3.50 (2H、m)、3.73 (3H、s)、3.8~4.5 (5H、m)、5.02 (1H、m)、6.88~7.55 (3H、Ar)。MS (FAB) m/z 439。元素分析、計算値C₂₀H₃₀N₄O₅S₂・HCl: C、50.57; H、6.58; N、11.79。実測値: C、50.55; H、6.64; N、11.36。

【0299】

例 1 d

【0300】

メチル-4-[(2-[N,N-ビス-メチルスルホンアミド]フェニル)アセチル]-3-(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩

【0301】

化合物 d (0.70 g、1.94 mmol) およびトリエチルアミン (0.44 mL、3.19 mmol) の0℃のCH₂Cl₂ (10.0 mL) 溶液に、塩

化メタンスルホンル (0. 247 mL、3. 19 mmol) を加えた。反応液を 16 時間攪拌した。反応液を CH_2Cl_2 (20. 0 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 溶液および水で洗浄した。次いで、 Mg_2SO_4 で乾燥させた。次いで、シリカゲルカラム (溶媒系: CH_2Cl_2 : CH_3OH : 28% NH_4OH (98 : 2 : 2)) で単離すると、遊離塩基として所望の生成物 (0. 7 g、70%) が得られた。溶媒を蒸発させ、 HCl 塩 (0. 75 g; 融点 145~150 °C) を生成した。 ^1H NMR (遊離塩基、200 MHz、 CDCl_3) δ 1. 76 (4H、m)、2. 2 (1H、m)、2. 5~3. 1 (6H、m)、3. 44 (3H、s)、3. 49 (3H、s)、3. 71 (3H、s)、3. 8~4. 5 (5H、m)、4. 50 (1H、m)、4. 89 (1H、m)、7. 23~7. 75 (3H、Ar)。MS (FAB) m/z 517。元素分析、計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2 \cdot \text{HCl}$: C、46. 05; H、6. 22; N10. 09。実測値: C、45. 60; H、6. 01; N、10. 13。

【0302】

例 1 e

【0303】

メチル-4-[(2-[N-メチルアミノ]スルファミル)フェニル)アセチル]-3-(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩

【0304】

化合物は、(N-メチルアミノ)スルファミルフェニル酢酸 (オルトおよびパラ異性体の混合物) から、手順 A に従って調製し、シリカゲルカラム [溶媒系: CH_2Cl_2 : CH_3OH : 28% NH_4OH (99 : 2 : 1) : $R_f = 0. 56$] で単離すると、遊離塩基として所望の生成物 (0. 70 g、70%) が得られた。次いで、 HCl 塩 (融点 155~160 °C; 0. 31 g) を生成した。 ^1H NMR (遊離塩基、200 MHz、 CDCl_3) δ 1. 75 (m、4H)、2. 53 (m、4H)、2. 66 (d、 $J = 5. 2\text{ Hz}$ 、3H)、2. 82 (m、3H)、3. 25 (m、1H)、3. 72 (s、3H)、3. 84 (m、2H)、4. 15 (m、2H)、4. 50 (m、1H)、4. 85 (m、1H)、7.

4.5 (dd, $J=4.0, 8.2$ Hz, 2H)、7.79 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.83 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); MS (FAB) m/z 439。元素分析、計算値 $C_{20}H_{30}N_4O_5S \cdot HCl$: C、50.13; H、6.61; N、11.36。実測値: C、50.57; H、6.58; N、11.79。

【0305】

例1 f

【0306】

メチル-4-[-4-[N-メチルアミノ)スルファミル]フェニル)アセチル]-3-(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩

【0307】

化合物は、上記の反応液から、シリカゲルカラム [溶媒系: CH_2Cl_2 : CH_3OH : 28% NH_4OH (99:1:2): $R_f=0.62$] で単離すると、遊離塩基として所望の生成物が得られた。次いで、HCl 塩 (融点 135~140°C; 6.0mg) を生成した。 1H NMR (遊離塩基、200MHz、 $CDCl_3$) δ 1.74 (m, 4H)、2.53 (m, 4H)、2.66 (d, $J=5.2$ Hz, 3H)、2.82 (m, 3H)、3.25 (m, 1H)、3.71 (s, 3H)、3.84 (m, 2H)、4.15 (m, 2H)、4.50 (m, 1H)、4.85 (m, 1H)、7.48 (m, 2H, ArH)、7.73 (m, 2H, ArH); MS (FAB) m/z 439。元素分析、計算値 $C_{20}H_{30}N_4O_5S \cdot HCl$: C、50.13; H、6.61; N、11.36。実測値: C、50.57; H、6.58; N、11.7。

【0308】

例1 g

【0309】

4-トリフルオロアセチル-1-[(トランス-3-フラナシルレート)]-2-(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩

【0310】

4-トリフルオロアセチル-2-(R,S)-(1-ピロリジニル)メチルピペラジン(e) : (R,S)2-(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩(1.0 g、3.58 mmol) および Et_3N (0.5 mL、3.58 mmol) の10 mL CH_2Cl_2 溶液に、0℃の無水トリフルオロ酢酸(0.5 mL、3.58 mmol)を加えた。反応混合物を0℃で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ(この化合物は水溶性であるため、水を用いた後処理は実施しない)、シリカゲルカラム(溶媒系： CH_2Cl_2 ： CH_3OH ：28% NH_4OH (98：2：2))で単離すると、遊離塩基として所望の生成物(0.18 g、20%)が得られた； ^1H NMR(遊離塩基、200 MHz、 CDCl_3) δ 1.76 (m、4H)、2.25~3.15 (m、10H)、3.26 (t、2H)、3.88 (m、1H)、4.39 (t、1H)。

【0311】

トランス-3-フラナシルリック(furanacrylic)酸(0.10 g、0.74 mmol)の5 mL乾燥 CH_2Cl_2 溶液に、窒素雰囲気下で、HOBt(0.10 g、0.74 mmol)を加えた。反応混合物を0℃で攪拌し、固体EDCI(0.143 g、0.75 mmol)を加えた。次いで、30分間0℃で攪拌した。化合物e(0.18 g、0.67 mmol)の5 mL乾燥 CH_2Cl_2 溶液、次いでDIEA(0.177 mL、1.01 mmol)を加えた。反応混合物を、室温まで加温しながら24時間攪拌した。次いで、反応混合物を水(50 mL)に注ぎ、30分間攪拌した。 CH_2Cl_2 で希釈した後、有機層を分離し、飽和 NaHCO_3 溶液、塩溶液および水で洗浄した。次いで、 Mg_2SO_4 で乾燥させた。化合物を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、 CH_2Cl_2 ： CH_3OH ：28% NH_4OH (99：1：2)で溶出しながら精製すると、遊離塩基として所望の生成物(融点144~145℃；0.25 g、95%収率)が得られた。塩酸塩を1 MエーテルHClから調製した(0.1 g)。 ^1H NMR(遊離塩基、200 MHz、 CDCl_3) δ 1.74 (m、4H)、2.57 (m、5H)、3.11 (m、2H)、3.31 (m、2H)、4.05 (m、1H)、4.25 (m、1H)、4.50 (m、1H)、4.65 (m、1H)、6.58 (d、 $J=3.3$ 、7.8 Hz、2H)、7.4

4 (m, 1H)、7.64 (d, $J=3.3$ Hz, 2H); MS (FAB) m/z 386; 元素分析、計算値 $C_{18}H_{22}N_3F_3O_3 \cdot HCl$: C、51.25; H、5.50; N、9.96。実測値: C、51.44; H、5.57; N、9.86。

【0312】

例1h

【0313】

4-トリフルオロアセチル-1-[(4-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]-2-(R,S)-(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩

【0314】

4-トリフルオロメチルフェニル酢酸 (0.08 g, 0.39 mmol) の CH_2Cl_2 (5.0 mL) 溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール (0.06 g, 0.39 mmol) を窒素雰囲気下に加え、1時間攪拌した。0℃まで冷却し、化合物e (0.1 g, 0.39 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液を加えた。次いで、16時間攪拌し、その後、反応混合物を氷冷飽和 $NaHCO_3$ 溶液に注ぎ、30分間攪拌した。 CH_2Cl_2 で希釈した後、有機層を分離し、飽和塩溶液で洗浄し、 Mg_2SO_4 で乾燥させた。化合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、 CH_2Cl_2 : CH_3OH :28% NH_4OH (99:1:2) で溶出しながら精製すると、遊離塩基として所望の生成物 (融点140~145℃; 0.08 g, 47%収率) が得られた。塩酸塩を1 MエーテルHClから調製した (0.05 g)。 1H NMR (遊離塩基, 200 MHz, $CDCl_3$) δ 1.75 (m, 4H)、2.55 (m, 5H)、2.69~3.2 (m, 4H)、3.8 (m, 1H)、3.83 (m, 2H)、4.50 (m, 1H)、4.65 (m, 1H)、7.38 (d, $J=7.7$ Hz, 2H)、7.64 (d, $J=7.8$ Hz, 2H); MS (FAB) m/z 452; 元素分析、計算値 $C_{20}H_{23}N_3F_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.3Et_2O$: C、49.96; H、5.30; N、8.24。実測値: C、49.62; H、5.16; N、7.84。

【0315】

例 1 i

【0316】

メチル-4-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-3-(R,S)-[(4'-メチルピペラジンカルボキシレート)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩

【0317】

化合物は、3,4-ジクロロフェニル酢酸と、メチル-3-(R,S)-[(4'-メチルピペラジンカルボキシレート)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレートのカップリングにより調製した；融点：(HCl塩) 160~165℃；¹H NMR (遊離塩基、200MHz、CDCl₃) δ 1.5~1.8 (2H、m)、2.2~3.2 (8H、m)、3.3~3.5 (5H、m)、3.6 (3H、s)、3.7 (3H、s)、3.9~4.5 (3H、m)、4.7~4.8 (1H、m)、7.1 (1H、m)、7.4 (2H、m)；MS (FAB) 487 (M+H)⁺；元素分析、計算値 C₂₁ H₂₈ Cl₂ N₄ O₅ · HCl · H₂O：C、46.55；H、5.77；N、10.34。実測値：C、46.02；H、5.93；N、10.91。

【0318】

例 1 j

【0319】

メチル-4-[(4-α,α,α-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]-3-(R,S)-[3-(S)-(4'-α,α,α-トリフルオロメチルフェニルアセテート)-1-(ピロリジニル)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩 (1 j)

【0320】

化合物は、4-α,α,α-トリフルオロメチルフェニル酢酸と、メチル-3-(R,S)-[3-(S)-ヒドロキシ-1-(ピロリジニル)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレートのカップリングにより調製した；融点 (HCl塩) 98~100℃；¹H NMR (遊離塩基、200MHz、CDCl₃) δ 1.6~3.1 (11H、m)、3.4~5.4 (12H、m)、7.1~7.7 (8H、

m) ; MS (FAB) 616 (M+H)⁺ ; 元素分析、計算値 C₂₉ H₃₁ F₆ N₃ O₅ · HCl · H₂O · 0.25NH₄Cl : C、50.97 ; H、5.16 ; N、6.66。実測値 : C、50.45 ; H、5.07 ; N、6.67。

【0321】

例 1 k

【0322】

メチル-4-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-3-(R,S)-[(2-(S)-ピロリジンメチル-3',4'-ジクロロフェニルアセテート)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩

【0323】

化合物は、3,4-ジクロロフェニル酢酸と、メチル-3-(R,S)-[(2-(S)-ピロリジンメタノール)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレートのカップリングにより調製した ; 融点 : (HCl 塩) 77~80℃ ; ¹H NMR (遊離塩基、300MHz、CDCl₃) δ 1.3~2.0 (5H、m)、2.0~2.5 (4H、m)、2.5~3.3 (5H、m)、3.7 (3H、s)、3.4~4.8 (3H、m)、3.8~4.9 (5H、m)、7.0 (2H、m)、7.3 (4H、m) ; MS (FAB) 632 (M+H)⁺ ; 元素分析、計算値 C₃₀ H₃₃ F₆ N₃ O₄。

【0324】

例 1 l

【0325】

メチル-4-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-3-(R)-[(2-(S)-ピロリジンメタノール)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩

【0326】

化合物は、1 k の LiOH 水による加水分解により調製した ; 融点 : (HCl 塩) 135~138℃ ; ¹H NMR (遊離塩基、300MHz、CDCl₃) δ 1.6~1.8 (4H、m)、3.7 (3H、s)、2.0~4.1 (15H、m)、4.3~4.8 (2H、m)、7.0 (1H、m)、7.3 (1H、m) ; MS (FAB) 444 (M+H)⁺ ; 元素分析、計算値 C₂₀ H₂₇ Cl₂

$N_3 O_4 \cdot HCl \cdot H_2 O$: C、48.16; H、6.06; N、8.42。実測値: C、48.64; H、6.05; N、8.45。

【0327】

例 1 m

【0328】

メチル-4-[(2-ニトロ-4- α, α, α -トリフルオロメチルフェニル)アセチル]-3-(R,S)-[(2-(S)-ピロリジンメタノール)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩

【0329】

化合物は、メチル-4-[(2-ニトロ-4- α, α, α -トリフルオロメチルフェニル)アセチル]-3-(R,S)-[(2-(S)-ピロリジンメチル-2'-ニトロ-4'- α, α, α -トリフルオロメチルフェニル)アセテート)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレートのLiOH水による加水分解により調製した; 融点: (HCl塩) 136~140°C; 1H NMR (遊離塩基、300MHz、 $CDCl_3$) δ 1.6~1.9 (3H、m)、3.7 (3H、d)、2.1~3.6 (12H、m)、3.9~4.9 (6H、m)、7.4 (1H、d)、7.8 (1H、d)、8.3 (1H、s); MS (FAB) 489 (M+H)⁺; 元素分析、計算値 $C_{21} H_{27} F_3 N_3 O_6 \cdot HCl$: C、48.05; H、5.38; N、10.67。実測値: C、47.81; H、5.27; N、10.49。

【0330】

例 1 n

【0331】

メチル-4-[(4-メチルスルホニルフェニル)アセチル]-3-(R,S)-[(2-(S)-ピロリジンメチル-4'-メチルスルホニルフェニルアセテート)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩

【0332】

化合物は、4-メチルスルホニルフェニル酢酸と、メチル-3-(R,S)-[(2-(S)-ピロリジンメタノール)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレートのカップリングにより調製した; 融点: (HCl塩) 133~135°C; 1H N

MR (遊離塩基、300MHz、CDCl₃) δ 1.4~2.5 (5H、m)、3.0 (3H、s)、2.6~3.3 (8H、m)、3.4~4.9 (15H、m)、7.4 (4H、m)、7.9 (4H、m); MS (FAB) 650 (M+H)⁺; 元素分析、計算値 C₃₀ H₃₉ S₂ N₃ O₉ · HCl · 0.75NH₄ Cl: C、49.61; H、5.97; N、7.23。実測値: C、50.07; H、6.17; N、7.26。

【0333】

例 1 o

【0334】

メチル-4-[(4-メチルスルホニルフェニル)アセチル]-3-(R,S)-[(2-(S)-ピロリジンメタノール)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩

【0335】

化合物は、化合物 1 n の LiOH 水による加水分解により調製した; 融点: (HCl 塩) 130~135℃; ¹H NMR (遊離塩基、300MHz、CDCl₃) δ 1.6~1.9 (4H、m)、2.1~2.5 (2H、m)、2.5~3.4 (7H、m)、3.0 (3H、s)、3.4~4.2 (6H、m)、3.7 (3H、m)、4.2~5.0 (2H、m)、7.5 (2H、m)、7.9 (2H、m); MS (FAB) 454 (M+H)⁺; 元素分析、計算値 C₂₁ H₃₁ SN₃ O₆ · HCl · H₂O: C、49.65; H、6.75; N、8.27。実測値: C、50.19; H、6.77; N、8.26。

【0336】

例 1 p

【0337】

メチル-4-[(2-アミノ-4- α,α,α -トリフルオロメチルフェニル)アセチル]-3-(R,S)-[(2-(S)-ピロリジンメタノール)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩

【0338】

化合物は、化合物 1 m の Pd 触媒水素化により調製した; 融点: (HCl 塩)

140~143℃; ^1H NMR (遊離塩基、300MHz、 CDCl_3) δ 1.7~3.3 (12H、m)、3.7 (3H、s)、3.3~4.3 (11H、m)、6.9 (2H、m)、7.1 (1H、m); MS (FAB) 459 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 元素分析、計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$: C、46.90; H、6.26; N、9.94。実測値: C、46.96; H、6.14; N、9.93。

【0339】

例1 q

【0340】

メチル-4-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[3-(S)-
-(3',4'-ジクロロフェニルアセテート)-1-(ピロリジニル)メチル]-1-
ピペラジンカルボキシレート塩酸塩

【0341】

化合物は、3,4-ジクロロフェニル酢酸と、メチル-3-(R,S)-[3-(S)-ヒドロキシ-1-(ピロリジニル)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレートのカップリングにより調製した; 融点: (HCl塩) 125~128℃; ^1H NMR (遊離塩基、200MHz、 CDCl_3) δ 1.9~3.1 (9H、m)、3.4~3.8 (8H、m)、4.0~4.2 (3H、m)、4.5~5.2 (3H、m)、7.1 (2H、m)、7.4 (4H、m); MS (FAB) 618 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; 元素分析、計算値 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$: C、49.60; H、4.62; N、6.43。実測値: C、49.39; H、4.65; N、6.44。

【0342】

例1 r

【0343】

4-アセチル-1-[3-(N-メチルスルホンアミド)フェニル]アセチル-2-
(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩

【0344】

化合物は、4-アセチル-1-[3-アミノ]フェニル]アセチル-2-(R,S)

—[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジンのメチルスルホニル化により透明な油状物として調製し、二塩酸塩は、1 M エーテル HCl から調製した；融点：(HCl 塩) 140℃ (分解)；¹H NMR (遊離塩基、200 MHz、CDCl₃) δ 1.5~1.7 (4H、m)、1.8~3.1 (13H、m)、3.4~4.9 (9H、m)、6.5 (2H、m)、7.0 (2H、m)；MS (FAB) 423 (M+H)⁺；元素分析、計算値 C₂₀ H₃₀ N₄ O₄ S·HCl·NH₄Cl：C、46.87；H、6.88；N、13.67。実測値：C、44.83；H、7.18；N、13.16。

【0345】

例 1 s

【0346】

4-アセチル-1-[(2-アセチルアミドフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩

【0347】

化合物は、4-アセチル-1-[(2-アミノフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジンのアセチル化により調製した；融点：(HCl 塩) 173℃ (分解)；¹H NMR (遊離塩基、200 MHz、CDCl₃) δ 1.3~1.8 (6H、m)、2.0 (3H、s)、2.1 (3H、3)、2.2~3.4 (8H、m)、3.6~4.8 (6H、m)、6.9~7.2 (3H、m)、7.8 (1H、m)；MS (FAB) 387 (M+H)⁺；元素分析、計算値 C₂₁ H₃₀ N₄ O₃·HCl·2H₂O：C、54.95；H、7.69；N、12.21。実測値：C、54.53；H、6.91；N、11.92。

【0348】

例 1 t

【0349】

4-アセチル-1-[(4-アセチルアミドフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩

【0350】

化合物は、4-アセチル-1-[(4-アミドフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジンのアセチル化により調製した；融点：(HCl塩) 165℃(分解)；¹H NMR (遊離塩基、200MHz、CDCl₃) δ 1.5~1.7 (5H、m)、1.9~2.1 (6H、m)、2.2~3.1 (8H、m)、3.5~4.7 (6H、m)、7.0 (2H、m)、7.4 (2H、m)；MS (FAB) 387 (M+H)⁺；元素分析、計算値C₂₁H₃₀O₃N₄・HCl・H₂O：C、57.20；H、7.54；N、12.71。実測値：C、57.05；H、7.31；N、12.74。

【0351】

例1 u

【0352】

4-アセチル-1-[(4-メチルスルホニル)フェニル]アセチル]-2-(R,S)-[3-(S)-(4'-メチルスルホニルフェニルアセテート)-1-(ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩

【0353】

化合物は、4-メチルスルホニルフェニル酢酸と、4-アセチル-2-(R,S)-[3-(S)-ヒドロキシ-1-(ピロリジニル)メチル]ピペラジンのカップリングにより調製した；融点：(HCl塩) 160~163℃；¹H NMR (遊離塩基、200MHz、CDCl₃) δ 1.7~2.2 (7H、m)、2.3~3.2 (12H、m)、3.0 (6H、s)、3.5~4.1 (8H、m)、4.4~5.2 (4H、m)、7.4 (4H、m)、7.8 (4H、m)；MS (FAB) 620 (M+H)⁺；元素分析、計算値C₂₉H₃₇S₂N₃O₈・HCl：C、53.00；H、5.98；N、6.39。実測値：C、52.26；H、6.00；N、6.37。

【0354】

例1 v

【0355】

4-アセチル-1-[(4-α,α,α-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[3-(S)-(4'-α,α,α-トリフルオロメチルフェニルアセテ-

ト)-1-(ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩

【0356】

化合物は、4- α, α, α -トリフルオロメチルフェニル酢酸と、4-アセチル-2-(R,S)-[3-(S)-ヒドロキシ-1-(ピロリジニル)メチル]ピペラジンのカップリングにより調製した；融点：(HCl塩) 134~136℃；¹H NMR (遊離塩基、200MHz、CDCl₃) δ 1.6~3.2 (15H、m)、3.4~4.1 (5H、m)、4.3~5.2 (3H、m)、7.3 (4H、m)、7.5 (4H、m)；MS (FAB) 599 (M+H)⁺；元素分析、計算値C₂₉ H₃₁ F₆ N₃ O₄ · HCl · 0.5NH₄ Cl：C、52.55；H、5.17；N、7.40。実測値：C、52.05；H、5.56；N、7.90。

【0357】

例1w

【0358】

4-アセチル-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[3-(S)-(3',4'-ジクロロフェニルアセテート)-1-(ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩

【0359】

化合物は、3,4-ジクロロフェニル酢酸と、4-アセチル-2-(R,S)-[3-(S)-ヒドロキシ-1-(ピロリジニル)メチル]ピペラジンのカップリングにより調製した；融点：(HCl塩) 122~125℃；¹H NMR (遊離塩基、200MHz、CDCl₃) δ 1.6~1.9 (3H、m)、2.1 (3H、s)、2.1~3.9 (14H、m)、4.0~5.3 (3H、m)、7.1 (2H、m)、7.4 (4H、m)；MS (FAB) 602 (M+H)⁺；元素分析、計算値C₂₇ H₂₉ Cl₄ N₃ O₄ · HCl：C、50.84；H、4.74；N、6.59。実測値：C、49.33；H、4.76；N、6.85。

【0360】

例1x

【0361】

4-アセチル-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[(2-(S)-ピロリジンメチル-3',4'-ジクロロフェニルアセテート)メチル]ピペラジン塩酸塩

【0362】

化合物は、3,4-ジクロロフェニル酢酸と、4-アセチル-2-(R,S)-[(2-(S)-ピロリジンメタノール)メチル]ピペラジンのカップリングにより調製した；融点：(HCl塩) 107~110℃；¹H NMR (遊離塩基、300 MHz、CDCl₃) δ 1.5~2.0 (3H、m)、2.0~2.2 (3H、d)、2.2~3.3 (9H、m)、3.5~4.1 (8H、m)、4.4~4.9 (2H、m)、7.1 (2H、m)、7.4 (4H、m)；MS (FAB) 616 (M+H)⁺；元素分析、計算値 C₂₈ H₃₁ Cl₄ N₃ O₄ · HCl · NH₄ Cl：C、47.68；H、5.14；N、7.94。実測値：C、47.80；H、5.38；N、9.05。

【0363】

例1 y

【0364】

4-アセチル-1-[(4-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[2-(S)-ピロリジンメチル-4'-トリフルオロメチルフェニルアセテート]メチル]ピペラジン塩酸塩

【0365】

化合物は、3,4-ジクロロフェニル酢酸と、4-アセチル-2-(R,S)-[(2-(S)-ピロリジンメタノール)メチル]ピペラジンのカップリングにより調製した；融点：(HCl塩) 110~113℃；¹H NMR (遊離塩基、300 MHz、CDCl₃) δ 1.5~3.3 (12H、m)、2.1 (3H、s)、3.5~4.1 (9H、m)、4.3~4.9 (1H、m)、7.3 (4H、m)、7.5 (4H、m)；MS (FAB) 614 (M+H)⁺；元素分析、計算値 C₃₀ H₃₃ F₆ N₃ O₄ · HCl · 0.5NH₄ Cl：C、53.24；H、5.36；N、7.24。実測値：C、53.86；H、5.45；N、6.91。

【0366】

例 1 z

【0367】

4-アセチル-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[(2-(S)-ピロリジンメタノール)メチル]ピペラジン塩酸塩

【0368】

化合物を、化合物 1 x の LiOH 水による加水分解により調製した；融点：（HCl 塩）123～125℃；¹H NMR（遊離塩基、300MHz、CDCl₃）δ 1.6～2.0（4H、m）、2.1（3H、m）、2.2～3.4（10H、m）、3.4～4.0（5H、m）、4.4～5.0（2H、m）、7.1（2H、m）、7.4（2H、m）；MS（FAB）428（M+H）⁺；元素分析、計算値 C₂₀ H₂₇ Cl₂ N₃ O₃ · HCl：C、51.68；H、6.07；N、9.04。実測値：C、49.84；H、6.08；N、9.03。

【0369】

例 1 a a

【0370】

4-アセチル-1-[(4-メチルスルホニルフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[(2-(S)-ピロリジンメチル-4'-メチルスルホニルフェニルアセテート)メチル]ピペラジン塩酸塩

【0371】

化合物は、4-メチルスルホニルフェニル酢酸と、4-アセチル-2-(R,S)-[(2-(S)-ピロリジンメタノール)メチル]ピペラジンのカップリングにより調製した；融点：（HCl 塩）145～148℃；¹H NMR（遊離塩基、300MHz、CDCl₃）δ 1.5～2.0（3H、m）、2.1（3H、m）、3.0（6H、s）、2.5～3.3（9H、m）、3.6～4.2（9H、m）、4.5（1H、m）、7.5（4H、m）、7.9（4H、m）；MS（FAB）634（M+H）⁺；元素分析、計算値 C₃₀ H₃₉ S₂ N₃ O₈ · HCl · 0.25NH₄ Cl：C、52.71；H、6.05；N、6.66。

実測値：C、52.02；H、6.19；N、6.59。

【0372】

例1bb

【0373】

4-アセチル-1-[(4-メチルスルホニルフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[(2-(S)-ピロリジンメタノール)メチル]ピペラジン塩酸塩

【0374】

化合物は、化合物1aaのLiOH水による加水分解により調製した；融点：(HCl塩) 138~140℃；¹H NMR (遊離塩基、300MHz、CDCl₃) δ 1.6~2.0 (4H、m)、2.1 (3H、m)、2.2~3.0 (5H、m)、3.1 (3H、s)、3.1~4.0 (10H、m)、4.4~5.0 (2H、m)、7.5 (2H、m)、7.9 (2H、m)；MS (FAB) 438 (M+H)⁺；元素分析、計算値C₂₁ H₃₁ SN₃ O₅ · HCl · H₂O：C、51.26；H、6.96；N、8.54。実測値：C、50.36；H、6.92；N、8.90。

【0375】

例1cc

【0376】

4-アセチル-1-[(4-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[(2-(S)-ピロリジンメタノール)メチル]ピペラジン塩酸塩

【0377】

化合物は、化合物1yのLiOH水による加水分解により調製した；融点：(HCl塩) 123~125℃；¹H NMR (遊離塩基、300MHz、CDCl₃) δ 1.6~2.2 (4H、m)、2.1 (3H、s)、2.2~4.0 (15H、m)、4.5~5.0 (2H、m)、7.4 (2H、m)、7.6 (2H、m)；MS (FAB) 428 (M+H)⁺；元素分析、計算値C₂₁ H₂₈ F₃ N₃ O₃ · HCl · NH₄ Cl：C、48.75；H、6.43；N、10.83。実測値：C、47.46；H、6.04；N、12.40。

【0378】

例 1 d d

【0379】

4-ホルミル-1-[(2-N-メチルスルファミルフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩

【0380】

化合物は、2-(N-メチルアミノスルホニル)フェニル酢酸と、4-ホルミル-2-(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジンのカップリングにより調製した；融点：(HCl塩) 150℃ (分解)；¹H NMR (遊離塩基、200MHz、CDCl₃) δ 1.7 (4H、m)、2.2~3.2 (11H、m)、3.4~4.0 (4H、m)、4.2~5.4 (4H、m)、7.0 (1H、m)、7.4 (2H、m)、7.6 (1H、)、8.0 (1H、m)；MS (FAB) 409 (M+H)⁺；元素分析、計算値 C₁₉ H₂₈ O₄ N₄ S·HCl 1.0.5NH₄Cl：C、48.38；H、6.62；N、13.36。実測値：C、48.08；H、6.46；N、13.33。

【0381】

例 1 e e

【0382】

4-カルボニルイミダゾール-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(R)-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩

【0383】

化合物は、1,1'-カルボニルジイミダゾールと、1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(R)-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジンのカップリングにより調製した；融点：(HCl塩) 148℃ (分解)；¹H NMR (遊離塩基、200MHz、CDCl₃) δ 1.5~1.7 (4H、m)、2.1~2.5 (5H、m)、2.6~3.4 (4H、m)、3.5~4.8 (7H、m)、6.9~7.4 (4H、m)、8.0 (1H、m)；MS (FAB) 450 (M+H)⁺；元素分析、計算値 C₂₁ H₂₅ Cl₂ N₅ O₂·2HCl·H₂O：C、46.60；H、5.40；N、12.94。実測値：C、45.41；H、5.33；N、12.73。

【0384】

例1 f f

【0385】

4-アリル-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(R)-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩

【0386】

化合物は、臭化アリルと、1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(R)-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジンのカップリングにより81%の収率で調製した；融点：(HCl塩) 157~160℃；¹H NMR (遊離塩基、200MHz、CDCl₃) δ 1.4~2.0 (6H、m)、2.3~3.0 (6H、m)、3.1~3.8 (4H、m)、4.3~4.8 (1H、m)、4.9~5.1 (2H、m)、5.7~5.9 (1H、m)、7.0~7.3 (3H、m)；MS (FAB) 396 (M+H)⁺；元素分析、計算値C₂₀ H₂₇ Cl₂ N₃ O₂ HCl：C、51.19；H、6.23；N、8.95。実測値：C、50.89；H、6.42；N、8.65。

【0387】

例1 g g

【0388】

4-アセチル-1-[(2-ピリジル)アセチル]-2-(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩

【0389】

化合物は、2-ピリジル酢酸と、4-アセチル-2-(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジンのカップリングにより調製した；融点：(HCl塩) 127~130℃；¹H NMR (遊離塩基、200MHz、CDCl₃) δ 1.4~1.7 (4H、m)、2.0 (3H、s)、2.2~3.2 (9H、m)、3.4~4.8 (6H、m)、6.8~7.5 (3H、m)、8.4 (1H、m)；MS (FAB) 331 (M+H)⁺；元素分析、計算値C₁₈ H₂₆ N₄ O₂ · 2HCl · 0.5NH₄ Cl：C、50.27；H、7.03；N、14.65。実測値：C、50.86；H、6.47；N、15.79。

【0390】

例1 h h

【0391】

4-ホルミル-1-[(2-ピリジル)アセチル]-2-(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩

【0392】

化合物は、2-ピリジニル酢酸と、4-ホルミル-2-(R,S)-[(1-ピロリジニル)メチル]ピペラジンのカップリングにより調製した；融点：(HCl塩) 125~128℃；¹H NMR (遊離塩基、200MHz、CDCl₃) δ 1.5~1.7 (4H、m)、2.1~3.6 (10H、m)、3.7~4.9 (5H、m)、6.9~7.3 (2H、m)、7.6 (1H、m)、8.0 (1H、m)、8.6 (1H、m)；MS (FAB) 317 (M+H)⁺；元素分析、計算値C₁₇ H₂₄ N₄ O₂ · 2HCl · NH₄ Cl：C、46.11；H、6.83；N、15.82。実測値：C、46.37；H、6.51；N、16.35。

【0393】

例1 i i

【0394】

メチル-4-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-3-(S)-[(2-(S)-ピロリジンメタノール)メチル]-1-ピペラジンカルボキシレート塩酸塩

【0395】

化合物は、1kのLiOH水による加水分解により調製した；融点：(HCl塩) 137~140℃；¹H NMR (遊離塩基、300MHz、CDCl₃) δ 1.5~2.0 (4H、m)、3.7 (3H、s)、2.1~3.7 (14H、m)、3.8~4.9 (3H、m)、7.1 (1H、m)、7.3 (2H、m)；MS (FAB) 444 (M+H)⁺；元素分析、計算値C₂₀ H₂₇ Cl₂ N₃ O₄ · HCl · 0.5NH₄ Cl：C、47.33；H、5.96；N、9.66。実測値：C、47.55；H、6.11；N、9.39。

【0396】

例1 j j

【0397】

4-メタンスルホニル-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(R,
S)-[3-(S)-メタンスルホネート-1-(ピロリジニル)メチル]ピペラジン
塩酸塩

【0398】

化合物は、1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-[(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン二塩酸塩¹ (0.25g、0.56mmol)、塩化メタンスルホニル (0.43mL、5.56mmol)、トリエチルアミン (2.3mL、16.53mmol) およびCH₂Cl₂ (20mL) から0℃で6時間で調製した。飽和NaHCO₃ 溶液 (20mL) で希釈した後、水 (20mL) で洗浄した。次いで、Mg₂SO₄ で乾燥させた。化合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、CH₂Cl₂ : CH₃OH : 28%NH₄OH (99 : 1 : 2) で溶出しながら精製すると、遊離塩基として所望の生成物 (0.28g ; 94%収率) が得られ、塩酸塩を生成した (0.067g) ; 融点130~132℃ ; ¹H NMR (遊離塩基、300MHz、CDCl₃) δ 2.10 (m、1H)、2.29 (m、1H)、2.59 (m、4H)、2.89 (s、3H)、3.01 (s、3H)、3.2~3.5 (m、2H)、3.60~3.9 (m、4H)、4.90 (m、1H)、5.15 (m、1H)、7.12 (d、J=8.2Hz、1H)、7.43 (d、J=8.3Hz、2H) ; MS (FAB) 528 (M+H)⁺ ; 元素分析、計算値C₁₉H₂₇Cl₂N₃O₆S₂・HCl : C、40.40 ; H、5.00 ; N、7.44。実測値 : C、40.29 ; H、5.07 ; N、7.04。

【0399】

例1 k k

【0400】

4-メチルスルホニル-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(R,
S)-[3-(S)-(3',4'-ジクロロフェニルアセテート)-1-(ピロリジニル)
メチル]ピペラジン塩酸塩

【0401】

化合物は、3,4-ジクロロフェニル酢酸と、4-メチルスルホニル-2-(R,S)-[3-(S)-(ヒドロキシ)-1-(ピロリジニル)メチル]ピペラジンのカップリングにより調製した；融点：(HCl塩) 145~148℃；¹H NMR (遊離塩基、200MHz、CDCl₃) δ 1.5~1.9 (2H、m)、2.2~3.0 (7H、m)、2.7 (3H、s)、3.5~4.0 (8H、m)、4.9~5.2 (3H、m)、7.1 (2H、m)、7.4 (4H、m)；MS (FAB) 638 (M+H)⁺；元素分析、計算値C₂₆H₂₉Cl₄N₃O₅S·HCl·0.5NH₄Cl：C、44.52；H、4.60；N、7.00。実測値：C、45.66；H、4.72；N、7.61。

【0402】

例111

【0403】

4-メチルスルホニル-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[(3-(S)-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩

化合物は、1kkのLiOH水による加水分解により調製した；融点；(HCl塩) 150~153℃；¹H NMR (遊離塩基、200MHz、CDCl₃) δ 1.5~2.3 (4H、m)、2.4~3.2 (7H、m)、2.8 (3H、s)、3.4~4.0 (5H、m)、4.5~5.2 (3H、m)、7.1 (1H、m)、7.4 (2H、m)；MS (FAB) 450 (M+H)⁺；元素分析、計算値C₁₈H₂₅Cl₂N₃O₄S·HCl·0.5NH₄Cl：C、43.22；H、5.44；N、9.10。実測値：C、43.23；H、5.16；N、9.8。

【0404】

例1mm

【0405】

4-メチルスルホニル-1-[(4-α,α,α-トリフルオロメチルフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[3-(S)-(4'-α,α,α-トリフルオロメチルフェニルアセテート)-1-(ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩

【0406】

化合物は、4-(α, α, α -トリフルオロメチル)フェニル酢酸と、4-メチルスルホニル-2-(R,S)-[3-(S)-ヒドロキシ-1-(ピロリジニル)メチル]ピペラジンのカップリングにより調製した；融点：(HCl塩) 120~123℃； ^1H NMR (遊離塩基、200MHz、 CDCl_3) δ 1.8~2.2 (4H、m)、2.4~3.3 (8H、m)、2.7 (3H、s)、3.6~4.0 (6H、m)、4.8~5.2 (2H、m)、7.4 (4H、m)、7.6 (4H、m)；MS (FAB) 636 (M+H)⁺；元素分析、計算値 $\text{C}_{28} \text{H}_{31} \text{F}_6 \text{N}_3 \text{O}_5 \text{S} \cdot \text{HCl}$ ：C、50.04；H、4.80；N、6.25。実測値：C、50.34；H、4.80；N、6.09。

【0407】

例1nn

【0408】

4-メチルスルホニル-1-[(4- α, α, α -トリフルオロメチルフェニル)アセチル]-2-(R,S)-[(3-(S)-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩

【0409】

化合物は、1mmのLiOH水による加水分解により調製した；融点：(HCl塩) 145℃ (分解)； ^1H NMR (遊離塩基、200MHz、 CDCl_3) δ 1.5~2.1 (3H、m)、2.3~3.4 (9H、m)、2.8 (3H、s)、3.7~4.0 (5H、m)、4.3~5.0 (2H、m)、7.4 (2H、m)、7.6 (2H、m)；MS (FAB) 450 (M+H)⁺；元素分析、計算値 $\text{C}_{19} \text{H}_{26} \text{F}_3 \text{N}_3 \text{O}_4 \text{S} \cdot \text{HCl}$ ：C、46.96；H、5.60；N、8.65。実測値：C、46.45；H、5.66；N、8.69。

【0410】

例1oo

【0411】

4-アセチル-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(S)-[(3'-(S)-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)メチル]ピペラジン塩酸塩

【0412】

化合物は、3,4-ジクロロフェニル酢酸と、4-アセチル-2-(R,S)-[(3'-(S)-ヒドロキシピロリジン)メチル]ピペラジンのカップリングにより調製した。次いで、このラセミ混合物を、溶出液として100%アセトニトリルを使用して、キラルパックADカラムで分離した。次いで、2-(S)から、3'-(S)エナンチオマーHCl塩を生成した(1.0g)；融点：(HCl塩)130~135℃； $[\alpha]^{20}_D + 25.56^\circ$ (0.85%；w/v MeOH)。¹H NMR (遊離塩基、300MHz、CDCl₃) δ 1.74 (1H、m)、2.13 (3H、s)、2.2 (1H、m)、2.3~3.2 (10H、m)、3.45~3.71 (3H、m)、4.11 (1H、d)、4.21~4.74 (2H、m)、4.55 (1H、m)、7.10 (1H、J=8.25Hz、d)、7.41 (2H、J=8.28Hz、d)；MS (FAB) 414 (M+H)⁺；元素分析、計算値C₁₉H₂₅Cl₂N₃O₃·HCl·0.5H₂O：C、49.65；H、5.77；N、8.91。実測値：C、49.58；H、5.65；N、9.13。

【0413】

例1 pp

【0414】

4-アセチル-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(R)-[(3'-(R)-ヒドロキシ-1-ピロリジン)メチル]ピペラジン塩酸塩

【0415】

化合物は、3,4-ジクロロフェニル酢酸と、4-アセチル-2-(R,S)-[(3'-(R)-ヒドロキシ-1-ピロリジン)メチル]ピペラジンのカップリングにより調製した。次いで、このラセミ混合物を、溶出液として100%アセトニトリルを使用して、キラルパックADカラムで分離した。次いで、2-(R)から、3'-(R)エナンチオマーHCl塩を生成した(0.9g)；融点：(HCl塩)130~135℃； $[\alpha]^{20}_D - 30.49^\circ$ (0.88%；w/v MeOH)。¹H NMR (遊離塩基、300MHz、CDCl₃) δ 1.74 (1H、m)、2.13 (3H、s)、2.2 (1H、m)、2.3~3.2 (10H、

m)、3.45~3.71 (3H、m)、4.11 (1H、d)、4.21~4.74 (2H、m)、4.55 (1H、m)、7.10 (1H、J=8.25 Hz、d)、7.41 (2H、J=8.28 Hz、d) ; MS (FAB) 414 (M+H)⁺ ; 元素分析、計算値 C₁₉ H₂₅ Cl₂ N₃ O₃ · HCl ; C、50.62 ; H、5.81 ; N、9.32。実測値 : C、49.94 ; H、5.84 ; N、8.97。

【0416】

例1qq

【0417】

4-アセチル-1-[(3,4-ジクロロフェニル)アセチル]-2-(S)-[(3'-(R)-ヒドロキシ-1-ピロリジン)メチル]ピペラジン塩酸塩

【0418】

化合物は、3,4-ジクロロフェニル酢酸と、4-アセチル-2-(R,S)-[(3'-(R)-ヒドロキシ-1-ピロリジン)メチル]ピペラジンのカップリングにより調製した。次いで、このラセミ混合物を、溶出液として100%アセトニトリルを使用して、キラルパックADカラムで分離した。次いで、2-(S)から、3'-(R)エナンチオマーHCl塩を生成した(1.05g) ; 融点 : (HCl塩) 130~135℃ ; $[\alpha]^{20}_D +28.8^\circ$ (0.75% ; w/v MeOH)。¹H NMR (遊離塩基、300MHz、CDCl₃) δ 1.74 (1H、m)、2.13 (3H、s)、2.2 (1H、m)、2.3~3.2 (10H、m)、3.45~3.71 (3H、m)、4.11 (1H、d)、4.21~4.74 (2H、m)、4.55 (1H、m)、7.10 (1H、J=8.25 Hz、d)、7.41 (2H、J=8.28 Hz、d) ; MS (FAB) 414 (M+H)⁺ ; 元素分析、計算値 C₁₉ H₂₅ Cl₂ N₃ O₃ · HCl ; C、50.62 ; H、5.81 ; N、9.32。実測値 : C、50.19 ; H、5.86 ; N、9.06。

【0419】

参考文献

1. Naylor, A. ; Judd, D. B. ; Lloyd, J. E. ; Scopes, D. I. C. ; Hayes, A. G

. ; Birch, P. J. J. Med. Chem. 1993, 36, 2075-2083およびここに引用された参考文献

2. 米国特許第5,116,842号; Naylor, A. 等; 1992。

【0420】

式I Iの化合物

【0421】

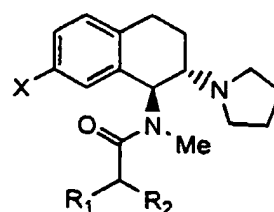
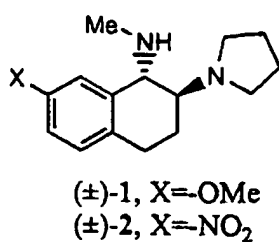
DCC/ピリジンカップリングの一般的手順。N₂ 下で25℃で攪拌しながら、DCC (2.06等量) およびCH₂Cl₂ を、酸 (2等量) およびピリジン (2.06等量) の混合物のCH₂Cl₂ 溶液に加えた。1~2分後、アミン (1等量) のCH₂Cl₂ 溶液を加え、混合物を25℃でN₂ 下で一晩攪拌した。混合物の最終濃度は、アミンに関して、0.1~0.3mM付近である。飽和NaHCO₃ (2mL) を加えて、混合物をセライトろ過する前に、過剰の活性エステルを分解し、DCUをCH₂Cl₂ で洗浄した。次いで、ろ液を、飽和NaHCO₃ とCH₂Cl₂ の間に分配させ、これを乾燥 (Na₂SO₄) させ、セライトろ過し、蒸発させた。トルエンを加えて、ピリジンを共沸除去し、その後、粗生成物をクロマトグラフィーにかけ、HCl塩に変換した。

【0422】

以下の構造を有する化合物を調製した：

【0423】

【化55】



【0424】

(±)-3, ADL-01-0017-2, X=OMe, R₁=H, R₂=3,4-Cl₂-7-エニル

(±)-4, ADL-01-0018-0, X=OH, R₁=H, R₂=3,4-Cl₂-7-エニル

(±)-5, ADL-01-0019-8, X=-OCH₂CO₂H, R₁=-H, R₂=3,4-Cl₂-7エニル

(±)-6, ADL-01-0020-6, X=-OMe, R₁=-R₂=7エニル

(±)-7, ADL-01-0021-4, X=-OH, R₁=R₂=7エニル

(±)-8, ADL-01-0029-7, X=-NO₂, R₁=-H, R₂=2-NO₂-4,5-Cl₂-7エニル

(±)-9, ADL-01-0031-3, X=-NO₂, R₁=-H, R₂=3,4-Cl₂-7エニル

(±)-10, ADL-01-0032-1, X=-NH₂, R₁=-H, R₂=3,4-Cl₂-7エニル

(±)-11, ADL-01-0034-7, X=-NO₂, R₁=-H, R₂=4-メチルスルフォニル7エニル

(±)-12, ADL-01-0037-0, X=-N(CH₂CO₂tBu)₂, R₁=-H, R₂=3,4-Cl₂-7エニル

(±)-13, ADL-01-0044-6, X=-N(CH₂CO₂H)₂, R₁=-H, R₂=3,4-Cl₂-7エニル

(±)-14, ADL-01-0052-9, X=-N(CH₂CO₂Et)₂, R₁=-H, R₂=3,4-Cl₂-7エニル

(±)-15, ADL-01-0053-7, X=-NHPO₃Et₂, R₁=-H, R₂=3,4-Cl₂-7エニル

(±)-16, ADL-01-0070-1, X=-NH(CH₂)POEt₂, R₁=-H, R₂=3,4-Cl₂-7エニル

【0425】

中間体(±)-1および(±)-2を、適切な出発物質から、報告された方法を介して調製した⁵。化合物(±)-3および(±)-4は、報告された方法を介して調製された既知化合物である⁵。化合物(±)-5から(±)-16は、(±)-1または(±)-2を、アリール酢酸DCCにカップリングし、次いで、脱メチル化または還元により調製することにより末梢指向できる。

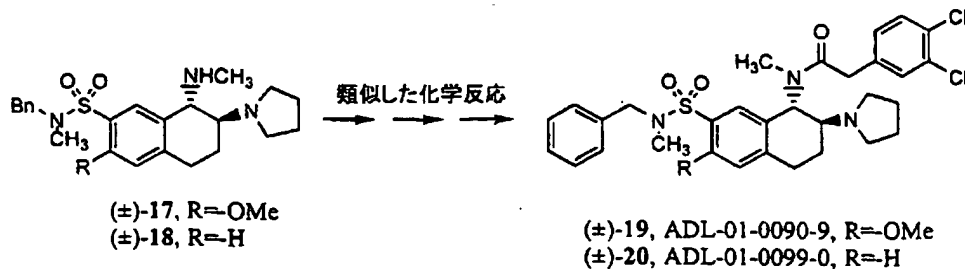
【0426】

参考文献

(5) Rajagopalan, P等、Bioorg. Med. Chem. Letters 1992、2、721-726。

【0427】

【化56】

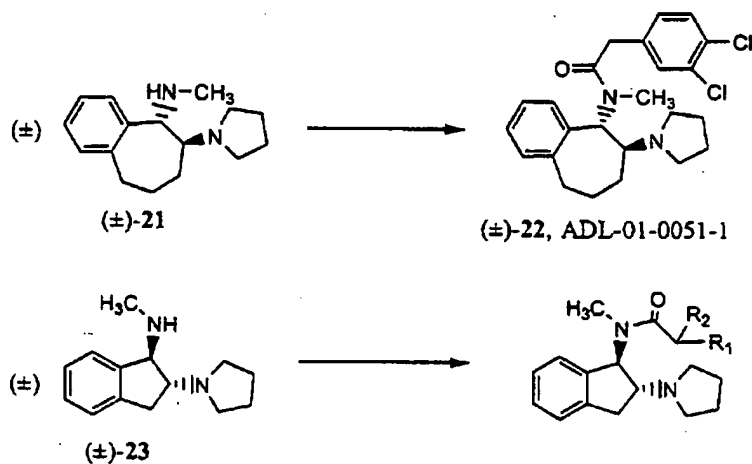


【0428】

中間体17および18は、それぞれ6-メトキシ-1-テトラロンおよび1-テトラロンから既知の方法を介して調製した。中間体17および18を、3,4-ジクロロフェニル酢酸にカップリングさせると、(±)-19および(±)-20が得られた。

【0429】

【化57】



【0430】

(±)-24, ADL-01-0104-8, R₁ = -H, R₂ = 2-NO₂-4,5-Cl₂-フェニル

(±)-25, ADL-01-0105-5, R₁ = -H, R₂ = 3-NO₂-フェニル

(±)-26, ADL-01-0106-3, R₁ = -H, R₂ = 2-NO₂-4-CF₃-フェニル

(±)-27, ADL-01-0107-1, R₁ = -H, R₂ = 3,4-Cl₂-フェニル

(±)-28, ADL-01-0108-9, R₁ = フェニル, R₂ = フェニル

(±)-29, ADL-01-0109-7, R₁ = -H, R₂ = 4-メチルスルフォニルフェニル

【0431】

中間体(±)-21および(±)-23は、類似の化学反応を介して、1-ベンゾスベロンおよび(±)-トランス-2-ブロモ-1-インドールから調製した。化

合物(±)-22、(±)-25 (ニラボリン (Niravoline))⁶、および(±)-27は、報告された化学反応¹を介して調製された既知化合物である。化合物(±)-24から(±)-29は、適切なアリール酢酸へのDCCカップリングにより調製した。

【0432】

参考文献

(6) Bellissant, E等、J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996, 278, 232-242。

【0433】

式I Iの代表的な例は以下の通りである

【0434】

例3.3

【0435】

2-{7-[(±)-トランス-1-(N-3,4-ジクロロフェニルアセトアミド-N-メチルアミノ)-2-(1-ピロリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフトキシ]酢酸 ((±)-5, ADL-01-0019-8)}

【0436】

N₂ 下で25℃で攪拌しながら、ブromo酢酸 t-ブチル (0.35 mL、2.38 mmol) を、(±)-4 (0.688 g、1.59 mmol) および K₂CO₃ (0.5 g、3.6 mmol) の DMF (8 mL) 溶液に加え、混合物を N₂ 下で25℃で一晩攪拌し、その後、混合物を高真空下で蒸発させた。残渣を、飽和 NaHCO₃ と CH₂Cl₂ (2×100 mL) の間に分配させ、これを乾燥 (Na₂SO₄) させ、セライトでろ過し、蒸発させた。t-ブチルエステル中間体を、CH₂Cl₂ : 2% NH₃ : 2% MeOH および CH₂Cl₂ : 2% NH₃ : 1% MeOH でそれぞれ溶出しながら2回フラッシュカラムクロマトグラフィーにかけた。次いで、t-ブチルエステルを、THF (4 mL) および濃 HCl (2 mL) の混合物中で、25℃で一晩および50℃で1時間攪拌しながら脱保護し、その後、混合物を蒸発させた。次いで、残渣をトリフルオロ酢酸 (2 mL)、4N HCl (2 mL)、およびアニソール (1滴) の混合物に溶かし、25℃で2.5日間攪拌し、その後、混合物を蒸発させた。油状残渣を

Et₂Oで粉碎し、超音波処理すると、(±)-5HCl (0.259 g、31%) が得られた：融点 (HCl 塩) 138℃ (分解)；¹H NMR (HCl 塩、DMSO-d₆) δ 1.7~2.1 (br s、4H、-CH₂CH₂-)、2.2~4.8 (複雑、13H、6-CH₂-および1-CH-)、2.79 (s、3H、-NCH₃)、5.98 (d、J=10.3 Hz、1H、-CH-)、6.40 (s、1H、芳香族)、6.82 (m、1H、芳香族)、7.12 (d、J=8.2 Hz、1H、芳香族)、7.39 (d、J=8.3 Hz、1H、芳香族)、7.63 (m、2H、芳香族)。MS (FAB) m/z 491。元素分析 (C、H、N) C₂₅ H₂₈ N₂ O₄ · HCl。

【0437】

例34

【0438】

2,2-ジフェニル-N-メチル-N-[(±)-トランス-2-(1-ピロリジニル)-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフス-1-イル]アセトアミド ((±)-6、ADL-01-0020-6)

【0439】

ADL-01-0020-6は、一般的なDCC/ピリジンカップリング法を介して、(±)-1 (1.453 g、5.58 mmol)、ジフェニル酢酸 (2.369 g、11.16 mmol)、DCC (2.373 g、11.50 mmol)、およびピリジン (0.93 mL、11.5 mmol) から調製した。生成物を、CH₂Cl₂ : 2% NH₃ : 1% MeOHで溶出しながら、フラッシュカラムクロマトグラフィーにかけ、その後、Et₂O中1.0M HClでHCl塩に変換し、MeOH-Et₂Oから再結晶すると、(±)-6HCl (1.7 g、63%) が得られた：融点 (HCl 塩) >250℃；¹H NMR (HCl 塩、DMSO-d₆) δ 1.8~2.0 (br s、4H、-CH₂CH₂-)、2.2~3.9 (複雑、9H、4-CH₂-および1-CH-)、2.79 (s、3H、-NCH₃)、3.48 (s、3H、-OCH₃)、5.66 (s、1H、-CH-)、6.1 (d、J=9.4 Hz、1H、-CH-)、6.23 (s、1H、芳香族)、6.77 (dd、J=2.4 Hz および 8.4 Hz、1H、

芳香族)、7.09 (d、 $J=8.5\text{ Hz}$ 、1H、芳香族)、7.2~7.5 (複雑、10H、芳香族)。MS (FAB) m/z 455。元素分析 (C、H、N) $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\cdot\text{HCl}$ 。

【0440】

例35

【0441】

2,2-ジフェニル-N-メチル-N-[(±)-トランス-2-(1-ピロリジニル)-7-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフス-1-イル]アセトアミド ((±)-7、ADL-01-0021-4)

【0442】

N_2 下でドライアイス-アセトン中で攪拌しながら、 CH_2Cl_2 (19.7 mL) 中1.0M BBr_3 を、(±)-6 (1.491 g、3.28 mmol) の CH_2Cl_2 (20 mL) 溶液に速い液滴速度で加え、混合物を N_2 下でドライアイスが昇華するまで25℃までゆっくりと加温した。6.5時間後、混合物を、氷- H_2O で冷却しながら、 MeOH でクエンチし、 CH_2Cl_2 (50 mL) で希釈した。混合物を飽和 NaHCO_3 と CH_2Cl_2 の間に分配させた。黄色の沈降物が、 MeOH の添加により CH_2Cl_2 に抽出された。有機画分を乾燥 (Na_2SO_4) し、セライトでろ過し、蒸発させた。生成物を、 CHCl_3 : 2% NH_3 : 2% MeOH で溶出してフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけると、(±)-7 (0.426 g、30%) が得られた。遊離塩基の一部を、 Et_2O 中1.0M HCl で HCl 塩に変換した： ^1H NMR (遊離塩基、 CDCl_3) δ 1.5~1.8 (br s、4H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1.8~2.9 (複雑、9H、4- CH_2- および1- $\text{CH}-$)、2.55 (s、3H、 $-\text{NCH}_3$)、5.21 (s、1H、 $-\text{CH}-$)、5.83 (d、 $J=8.6\text{ Hz}$ 、1H、 $-\text{CH}-$)、6.22 (s、1H、芳香族)、6.46 (m、1H、芳香族)、6.78 (d、 $J=8.1\text{ Hz}$ 、1H、芳香族)、7~7.4 (複雑、10H、芳香族)。MS (FAB) m/z 441。元素分析 (C、H、N) $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 。

【0443】

例36

【0444】

2-(2-ニトロ-4,5-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(±)-トランス-2-(1-ピロリジニル)-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフス-1-イル]アセトアミド ((±)-8、ADL-01-0029-7)

【0445】

ADL-01-0029-7は、一般的なDCC/ピリジンカップリング法を介して、(±)-2 (0.5790g、2.103mmol)、2-ニトロ-4,5-ジクロロフェニル酢酸 (1.0512g、4.204mmol)、DCC (0.8948g、4.34mmol)、およびピリジン (0.35mL、4.3mmol) から調製した。25℃で一晩攪拌した後、さらなる2-ニトロ-4,5-ジクロロフェニル酢酸 (1.0510g、4.203mmol)、DCC (0.8946g、4.34mmol)、およびCH₂Cl₂ (10mL) を加え、5時間後、反応液を一般的な手順に従って後処理した。粗生成物を、CH₂Cl₂ : 2%NH₃ で溶出しながら、重量カラムにより精製し、その後、Et₂O中1.0M HClでHCl塩に変換し、熱MeOHで洗浄すると、(±)-8 HCl (0.4948g、43%収率) が得られた：融点 (HCl塩) >250℃；¹H NMR (HCl塩、DMSO-d₆) δ 1.8~2. (br s、4H、-CH₂CH₂-)、2.2~4.6 (複雑、11H、5-CH₂-および1-CH-)、2.9 (s、3H、-NCH₃)、6.1 (d、J=10.2Hz、1H、-CH-)、7.53 (d、J=8.5Hz、1H、芳香族)、7.89 (s、1H、芳香族)、7.91 (s、1H、芳香族)、8.12 (dd、J=2.2Hzおよび8.5Hz、1H、芳香族)、8.4 (s、1H、芳香族)。MS (FAB) m/z 507。元素分析 (C、H、N) C₂₃ H₂₄ N₄ O₅ Cl₂ HCl。

【0446】

例37

【0447】

2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(±)-トランス-2-(1

ーピロリジニル)ー7ーニトロー1,2,3,4ーテトラヒドロナフスー1ーイル]
アセトアミド ((±)ー9、ADL-01-0031-3)

【0448】

ADL-01-0031-3は、一般的なDCC/ピリジンカップリング手順を介して、(±)ー2 (1.8173g、6.600mmol)、3,4ージクロロフェニル酢酸 (2.7066g、13.20mmol)、DCC (2.8057g、13.60mmol)、およびピリジン (1.10mL、13.6mmol) から調製した。生成物を、CH₂Cl₂ : 2%NH₃ : 1%MeOHで溶出しながらフラッシュカラムにより精製し、その後、Et₂O-HClでHCl塩に変換し、熱MeOHで洗浄すると、(±)ー9HCl (2.49g、76%) が得られた：融点 (HCl塩) 255~257℃；¹H NMR (HCl塩、DM SO-d₆) δ 1.8~2. (br s、4H、-CH₂CH₂-)、2~4.2 (複雑、11H、5-CH₂-および1-CH-)、2.83 (s、3H、-NCH₃)、6.1 (d、J=9.8Hz、1H、-CH-)、7.3~7.7 (複雑、5H、芳香族)、8.06 (dd、J=2.4Hzおよび8.6Hz、1H、芳香族)。MS (FAB) m/z 462。元素分析 (C、H、N) C₂₃H₂₅N₃O₃Cl₂HCl。

【0449】

例38

【0450】

2-(3,4ージクロロフェニル)ーNーメチルーNー[(±)ートランスー2-(1ーピロリジニル)ー7ーアミノー1,2,3,4ーテトラヒドロナフスー1ーイル]
アセトアミド ((±)ー10、ADL-01-0032-1)

【0451】

55℃で攪拌しながら、ラネーニッケル (H₂O中50%スラリー) を、少しずつ、(±)ー9 (2.10g、4.54mmol) および水和ヒドラジン (4mL) の混合物のEtOH (60mL) 溶液に加え、全ヒドラジンは30分で分解した。混合物をセライトでろ過し、ラネーニッケルを熱MeOH (120mL) で洗浄した。ろ液を蒸発させ、真空で乾燥させ、その後、残渣を飽和NaHCO

3 と CH_2Cl_2 の間に分配させ、これを乾燥 (Na_2SO_4) させ、セライトでろ過し、蒸発させた。生成物を、 $\text{CHCl}_3 : 2\% \text{NH}_3 : 0.5\% \text{MeOH}$ で溶出して重量カラムにより精製し、その後、 $\text{Et}_2\text{O}-\text{HCl}$ で HCl 塩に変換すると、(±)-10 HCl (0.3 g、14%、最適化していない) が得られた：融点 (HCl 塩) $> 250^\circ\text{C}$; ^1H NMR (遊離塩基、 CDCl_3) δ 1.64 (br s、4H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1.9~3.8 (複雑、11H、5- CH_2- および 1- $\text{CH}-$)、2.59 (s、3H、 $-\text{NCH}_3$)、5.8 (d、 $J=9.7\text{Hz}$ 、1H、 $-\text{CH}-$)、6.29 (s、1H、芳香族)、6.43 (d、 $J=8\text{Hz}$ 、1H、芳香族)、6.8 (d、 $J=8\text{Hz}$ 、1H、芳香族)、7.17 (d、 $J=8\text{Hz}$ 、1H、芳香族)、7.3 (m、2H、芳香族)。MS (FAB) m/z 432。元素分析 (C、H、N) $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{OCl}_2 \cdot 2\text{HCl}$ 。

【0452】

例39

【0453】

2-(4-メチルスルホニルフェニル)-N-メチル-N-[(±)-トランス-2-(1-ピロリジニル)-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフス-1-イル]アセトアミド ((±)-11、ADL-01-0034-7)

【0454】

ADL-01-0034-7は、一般的なDCC/ピリジンカップリング手順を介して、(±)-2 (0.3414 g、1.240 mmol)、4-メチルスルホニルフェニル酢酸 (0.5309 g、2.478 mmol)、DCC (0.5288 g、2.563 mmol)、およびピリジン (0.21 mL、2.55 mmol) から調製した。25℃で一晩攪拌した後、さらなる4-メチルスルホニルフェニル酢酸 (0.5307 g、2.477 mmol)、DCC (1.1356 g、5.504 mmol)、および CH_2Cl_2 (13 mL) を加え、混合物を、さらに一晩攪拌した後に、一般的手順に従って後処理した。生成物を、 $\text{CHCl}_3 : 2\% \text{NH}_3 : 1\% \text{MeOH}$ で溶出して重量カラムにより精製し、その後、 $\text{Et}_2\text{O}-\text{HCl}$ で HCl 塩に変換し、熱 MeOH で洗浄すると、(±)-

11 HCl (0.4455 g, 76%) が得られた: 融点 (HCl 塩) 284~285°C; ^1H NMR (HCl 塩, DMSO- d_6) δ 1.96 (br s, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.1~4.3 (複雑, 11H, 5- CH_2- および 1- $\text{CH}-$), 2.88 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 3.24 (s, 3H, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$), 6.13 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H, $-\text{CH}-$), 7.51 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, 芳香族), 7.68 (m, 3H, 芳香族), 7.9 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H, 芳香族), 8.08 (dd, $J=2.6\text{Hz}$ および 8.5Hz , 1H, 芳香族)。MS (FAB) m/z 472。元素分析 (C, H, N) $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{SHCl}$ 0.25 CH_2Cl_2 。

【0455】

例40

【0456】

2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-{(±)-トランス-2-[1-ピロリジニル]-7-[N,N-ビス-(*t*-ブトキシカルボニルメチル)-アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフス-1-イル}アセトアミド ((±)-12, ADL-01-0037-0)

【0457】

N_2 下、氷- H_2O 中で攪拌しながら、ブromo酢酸 *t*-ブチル (0.34 mL, 2.32 mmol) を、(±)-10 (0.4014 g, 0.928 mmol) および $\text{NEt}(\text{iPr})_2$ (0.81 mL, 4.64 mmol) の混合物の乾燥 THF (10 mL) 溶液に滴下して加えた。10分後、混合物を 25°C で N_2 下で一晩攪拌し、その後、さらなるブromo酢酸 *t*-ブチル (0.30 mL) を 25°C で加えた。一晩攪拌した後、さらなる $\text{NEt}(\text{iPr})_2$ (0.40 mL) およびブromo酢酸 *t*-ブチル (0.30 mL) を加え、さらに一晩攪拌した後、混合物を飽和 NaHCO_3 と CH_2Cl_2 の間に分配させた。水性画分を、より多くの CH_2Cl_2 を用いて抽出し、合わせた有機画分は乾燥 (Na_2SO_4) させ、セライトでろ過し、蒸発させた。粗生成物は、 CH_2Cl_2 : 2% NH_3 : 1% MeOH で溶出して重量カラムにより精製し、その後、遊離塩基の一部を、氷- H_2O 中で攪拌しながら、 Et_2O 中 1.0M HCl で HCl 塩に変換し

た。残渣をヘキサン中で超音波処理すると、(±)-12 2HCl (0.1610 g、25%、最適化していない) が得られた：融点 (HCl 塩) 143℃ (分解)；¹H NMR (遊離塩基、CDCl₃) δ 1.39 (s、9H、t-ブチル)、1.43 (s、9H、t-ブチル)、1.65 (br s、4H、-CH₂CH₂-)、1.9~4.1 (複雑、15H、7-CH₂-および1-CH-)、2.58 (s、3H、-NCH₃)、5.8 (m、1H、-CH-)、6.2~7.4 (複雑、6H、芳香族)。MS (FAB) 660。元素分析 (C、H、N) C₃₅ H₄₇ N₃ O₅ Cl₂ 2HCl 0.5CH₃CN。

【0458】

例41

【0459】

2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-{[±]-トランス-2-[1-ピロリジニル]-7-[N,N-ビス-(カルボキシメチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフス-1-イル}アセトアミド ((±)-13, ADL-01-0044-6)

【0460】

(±)-12 (0.35 g、0.5 mmol) の、アニソール (2滴) を含む、1:1のAcOHおよび3N HCl (8 mL) 中溶液を、25℃で一晩攪拌し、その後、濃HCl (0.5 mL) を加え、混合物を1時間40℃まで加温した。次いで、アニソール (4滴) を加え、混合物を25℃で5時間攪拌し、その後、連続的に蒸発させた。残渣をiPrOHおよびPhCH₃ から蒸発させ、その後、Et₂Oと共に超音波処理すると、(±)-13HCl (0.2360 g、81%) が得られた：融点 (HCl 塩) 160℃ (分解)；¹H NMR (HCl 塩、DMSO-d₆) δ 1.93 (br s、4H、-CH₂CH₂-)、2.2~4.3 (複雑、15H、7-CH₂-および1-CH-)、2.79 (s、3H、-NCH₃)、5.93 (d、J=10.7 Hz、1H、-CH-)、6.37 (s、1H、芳香族)、6.68 (d、J=8.8 Hz、1H、芳香族)、7.00 (d、J=8.1 Hz、1H、芳香族)、7.40 (d、J=8.1 Hz、1H、芳香族)、7.63 (m、2H、芳香族)。MS (FAB) m/z

490 ($M+1-CH_2CO_2H$)。元素分析 (C、H、N) $C_{27}H_{31}N_3O_5Cl_2 \cdot 1HCl$ 。

【0461】

例42

【0462】

2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(±)-トランス-2-[1-ピロリジニル]-7-[N,N-ビス-(エトキシカルボニルメチル)-アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフス-1-イル]アセトアミド ((±)-14、ADL-01-0052-9)

【0463】

N_2 下、氷- H_2O 中で攪拌しながら、ブromo酢酸エチル (0.47 mL、4.21 mmol) を、(±)-10 (0.3640 g、0.842 mmol) および $NEt(iPr)_2$ (0.88 mL、5.05 mmol) の混合物の乾燥 THF (6 mL) 溶液に滴下して加えた。10分後、混合物を $25^\circ C$ で N_2 下で一晩攪拌し、その後、混合物を飽和 $NaHCO_3$ と CH_2Cl_2 の間に分配させた。水性画分をより多くの CH_2Cl_2 を用いて抽出し、合わせた有機画分は乾燥 (Na_2SO_4) させ、セライトでろ過し、蒸発させた。生成物を、 CH_2Cl_2 : 2% NH_3 : 1% MeOH で溶出して重量カラムにより精製し、その後、 Et_2O 中 1.0M HCl で HCl 塩に変換し、 Et_2O で洗浄すると、(±)-14HCl (0.27 g、47%) が得られた：融点 (HCl 塩) $128^\circ C$ (分解)； 1H NMR (HCl 塩、 $DMSO-d_6$) δ 1.2 (m、6H、2- CH_3)、1.9 (br s、4H、 $-CH_2CH_2-$)、2.2~4.4 (複雑、19H、9- CH_2- および 1- $CH-$)、2.78 (s、3H、 $-NCH_3$)、5.9 (d、 $J=10.3$ Hz、1H、 $-CH-$)、6.14 (s、1H、芳香族)、6.49 (d、 $J=8.2$ Hz、1H、芳香族)、6.91 (d、 $J=8.3$ Hz、1H、芳香族)、7.39 (d、 $J=8.3$ Hz、1H、芳香族)、7.6 (m、2H、芳香族)。MS (FAB) m/z 605。元素分析 (C、H、N) $C_{31}H_{39}N_3O_5Cl_2 \cdot 1.25HCl \cdot 0.3CH_3CN$ 。

【0464】

例43

【0465】

2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(±)-トランス-2-(1-ピロリジニル)-7-(N-ジエチルホスホリアミデート-アミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフス-1-イル]アセトアミド ((±)-15、ADL-01-0053-7)

【0466】

N₂ 下、氷-H₂O 中で攪拌しながら、ジエチルクロロホスフェート (0.57 mL、3.92 mmol) を、(±)-10 (0.3393 g、0.785 mmol) および NEt(iPr)₂ (0.82 mL、4.71 mmol) の混合物の乾燥 THF (6 mL) 溶液に滴下して加えた。10分後、混合物を 25℃ で N₂ 下で一晩攪拌し、その後、混合物を蒸発させ、真空中で乾燥させた。残渣を飽和 NaHCO₃ と CH₂Cl₂ の間に分配させた。水性画分をより多くの CH₂Cl₂ を用いて抽出し、合わせた有機画分は乾燥 (Na₂SO₄) させ、セライトでろ過し、蒸発させた。生成物を、CH₂Cl₂ : 2% NH₃ : 1.5% MeOH で溶出して重量カラムにより精製し、その後、Et₂O 中 1.0M HCl で HCl 塩に変換し、Et₂O 中で超音波処理すると、(±)-15 HCl (0.4205 g、89%) が得られた：融点 (HCl 塩) 247~249℃；¹H NMR (HCl 塩、DMSO-d₆) δ 1.2 (m、6H、2-CH₃)、1.95 (br s、4H、-CH₂-CH₂-)、2.2~4.1 (複雑、15H、7-CH₂-および 1-CH-)、2.75 (s、3H、-NCH₃)、5.98 (d、J=10.3 Hz、1H、-CH-)、6.7 (s、1H、芳香族)、6.9 (s、1H、芳香族)、7.03 (d、J=8.4 Hz、1H、芳香族)、7.3 (dd、J=2 Hz および 8.2 Hz、1H、芳香族)、7.6 (m、2H、芳香族)、7.92 (d、J=9.7 Hz、-NH₂)。MS (FAB) m/z 568。元素分析 (C、H、N) C₂₇H₃₆N₃O₄PCl₂HClO . 2.5H₂O。

【0467】

例44

【0468】

2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(±)-トランス-2-[1-
 ピロリジニル]-7-[N-2-(ジエチルホスホリル)エチル-アミノ]-1,2,
 3,4-テトラヒドロナフス-1-イル]アセトアミド ((±)-16、ADL-
 01-0070-1)

【0469】

N₂ 下、氷-H₂O 中で攪拌しながら、ジエチル2-ブロモエチルホスホネート (0.8601 g、3.52 mmol) を、(±)-10 (0.3042 g、0.704 mmol) および NEt(iPr)₂ (0.74 mL、4.2 mmol) の混合物の乾燥 THF (4 mL) 溶液に加えた。10分後、混合物を 25℃ で N₂ 下で 2.5 日間攪拌し、その後、さらなるジエチル2-ブロモエチルホスホネート (0.8546 g) および NEt(iPr)₂ (0.74 mL、4.2 mmol) を加えた。さらに 14 日間攪拌した後、混合物を蒸発乾固し、真空乾燥させ、その後、残渣を飽和 NaHCO₃ と CH₂Cl₂ の間に分配させた。水性画分をより多くの CH₂Cl₂ を用いて抽出し、合わせた有機画分は乾燥 (Na₂SO₄) させ、セライトでろ過し、蒸発させた。生成物を、CH₂Cl₂ : 2% NH₃ : 1% MeOH で溶出して重量カラムにより精製し、次いで、CH₂Cl₂ : 2% NH₃ で溶出して円形クロマトグラフィーにより精製した。生成物を、Et₂O 中 1.0 M HCl で HCl 塩に変換し、CH₂Cl₂ からの蒸発による固形化および Et₂O 中での超音波処理により、(±)-16 HCl (0.2466 g、52%) が得られた：融点 (HCl 塩) 151℃ (分解)；¹H NMR (HCl 塩、DMSO-d₆) δ 1.24 (t、J=7 Hz、6H、2-CH₃)、1.93 (br s、4H、-CH₂CH₂-)、2~4.3 (複雑、19H、9-CH₂- および 1-CH-)、2.8 (s、3H、-NCH₃)、5.96 (d、J=10.2 Hz、1H、-CH-)、6.69 (br s、1H、芳香族)、6.87 (d、J=7.5 Hz、1H、芳香族)、7.11 (d、J=8.1 Hz、1H、芳香族)、7.43 (d、J=8.3 Hz、1H、芳香族)、7.64 (m、2H、芳香族)。MS (FAB) m/z 596。元素分析 (C、H、N) C₂₉ H₄₀ N₃ O₄ PCl₂ 2HCl₂ 2HCl。

【0470】

例45

【0471】

2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(±)-トランス-2-(1-ピロリジニル)-6-メトキシ-7-(N-ベンジル-N-メチルアミノスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフス-1-イル}アセトアミド ((±)-19, ADL-01-0090-9)

【0472】

ADL-01-0090-9は、一般的なDCC/ピリジンカップリング手順を介して、(±)-17 (0.6213 g、1.40 mmol)、3,4-ジクロロフェニル酢酸 (0.5764 g、2.81 mmol)、DCC (0.5951 g、2.88 mmol)、およびピリジン (0.23 mL、2.88 mmol) から調製した。生成物は、CH₂Cl₂ : 2% NH₃ : 1% MeOHで溶出して重量カラムクロマトグラフィーにかけ、CH₂Cl₂ : 2% NH₃ で溶出して円形クロマトグラフィーによりさらに精製した。生成物を、Et₂O中1.0M HClでHCl塩に変換すると、(±)-19HCl (0.3 g、32%) が得られた：融点 (HCl塩) 150℃ (分解)；¹H NMR (HCl塩、DMSO-d₆) δ 1.91 (br s、4H、-CH₂CH₂-)、2.2~4.1 (複雑、11H、5-CH₂-および1-CH-)、2.55 (s、3H、-NCH₃)、2.77 (s、3H、-NCH₃)、3.88 (s、3H、-OCH₃)、4.2 (s、2H、-CH₂Ph)、6.0 (d、J=9.7 Hz、1H、-CH-)、7.10 (s、1H、芳香族)、7.2~7.4 (複雑、7H、芳香族)、7.55 (m、2H、芳香族)。MS (FAB) m/z 630。元素分析 (C、H、N) C₃₂ H₃₇ N₃ O₄ Cl₂ S.HCl 0.5H₂O。

【0473】

例46

【0474】

2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(±)-トランス-2-(1-ピロリジニル)-7-(N-ベンジル-N-メチルアミノスルホニル)-1,2,

3,4-テトラヒドロナフス-1-イル]アセトアミド ((±)-20、ADL-01-0099-0)

【0475】

ADL-01-0099-0は、一般的なDCC/ピリジンカップリング手順を介して、(±)-18 (0.4530g、1.095mmol)、3,4-ジクロロフェニル酢酸 (0.4485g、2.19mmol)、DCC (0.4677g、2.27mmol)、およびピリジン (0.18mL、2.26mmol) から調製した。生成物は、CH₂Cl₂ : 2% NH₃ で溶出してフラッシュカラムにより精製し、次いで、CH₂Cl₂ : 2% NH₃ で溶出して円形クロマトグラフィーにより精製した。生成物を、Et₂O中1.0M HClでHCl塩に変換し、次いで、熱MeOHで洗浄すると、(±)-20HCl (0.33g、47%) が得られた：融点 (HCl塩) 251~254℃；¹H NMR (HCl塩、DMSO-d₆) δ 1.97 (br s、4H、-CH₂CH₂-)、2.3~4.2 (複雑、13H、6-CH₂-および1-CH-)、2.49 (s、3H、-NCH₃)、2.90 (s、3H、-NCH₃)、6.17 (d、J=10.4Hz、1H、-CH-)、7.2~7.8 (複雑、11H、芳香族)。MS (FAB) m/z 600。元素分析 (C、H、N) C₃₁ H₃₅ N₃ SO₃ Cl₂ HCl。

【0476】

例47

【0477】

2-(2-ニトロ-4,5-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(±)-トランス-2-(1-ピロリジニル)-インダン-1-イル]アセトアミド ((±)-24、ADL-01-0104-8)

【0478】

ADL-01-0104-8は、一般的なDCC/ピリジンカップリング手順を介して、(±)-23 (0.4265g、1.971mmol)、2-ニトロ-4,5-ジクロロフェニル酢酸 (0.9859g、3.943mmol)、DCC (0.8350g、4.047mmol)、およびピリジン (0.33mL、

4. 06 mmol) から調製した。粗生成物は、 CH_2Cl_2 : 2% NH_3 で溶出してシリカゲルカラムにより精製し、その後、 Et_2O 中 1. 0M HCl で HCl 塩に変換し、 MeOH から結晶化すると、(±)-24 HCl (0. 3630 g、38%、最初に得られたもの) が得られた：融点 (HCl 塩) 284~287°C; ^1H NMR (HCl 塩、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 1. 8~2. 1 (br s、4H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、2. 84 (s、3H、 $-\text{NCH}_3$)、3~4. 4 (複雑、9H、4- CH_2- および 1- $\text{CH}-$)、6. 37 (d、 $J=8\text{Hz}$ 、1H、 $-\text{CH}-$)、7. 08 (br s、1H、芳香族)、7. 3 (m、3H、芳香族)、7. 92 (s、1H、芳香族)、8. 41 (s、1H、芳香族)。MS (FAB) m/z 448。元素分析 (C、H、N) $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_2\text{HCl}$ 。

【0479】

例48

【0480】

2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-N-メチル-N-[(±)-トランス-2-(1-ピロリジニル)-インダン-1-イル]アセトアミド ((±)-26、ADL-01-0106-3)

【0481】

ADL-01-0106-3は、一般的なDCC/ピリジンカップリング手順を介して(±)-23 (0. 3229 g、1. 492 mmol)、2-ニトロ-4-トリフルオロメチルフェニル酢酸 (0. 5579 g、2. 24 mmol)、DCC (0. 5512 g、2. 67 mmol)、およびピリジン (0. 19 mL、2. 31 mmol) から調製した。粗生成物は、 CH_2Cl_2 : 2% NH_3 で溶出して重量カラムクロマトグラフィーにかけ、その後、 Et_2O 中 1. 0M HCl で HCl 塩に変換し、 $\text{MeOH}-\text{Et}_2\text{O}$ から結晶化すると、(±)-26 HCl (0. 3643 g、50%) が得られた：融点 (HCl 塩) 249~250°C; ^1H NMR (HCl 塩、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 1. 8~2. 1 (br s、4H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、2. 89 (s、3H、 $-\text{NCH}_3$)、3~4. 6 (複雑、9H、4- CH_2- および 1- $\text{CH}-$)、6. 40 (d、 $J=8. 1\text{Hz}$ 、1H、 $-\text{CH}-$)、7. 08 (br s、1H、芳香族)、7. 3 (m、3H、芳香族)、7. 92 (s、1H、芳香族)、8. 41 (s、1H、芳香族)。

z、1H、-CH-）、7.1 (b r s、1H、芳香族)、7.3 (m、3H、芳香族)、7.83 (d、J=8.1Hz、1H、芳香族)、8.17 (d、J=7.8Hz、1H、芳香族)、8.41 (s、1H、芳香族)。MS (FAB) m/z 448。元素分析 (C、H、N) C₂₃ H₂₄ N₃ O₃ F₃ HCl。

【0482】

例49

【0483】

2,2-ジフェニル-N-メチル-N-[(±)-トランス-2-(1-ピロリジニル)-インダン-1-イル]-アセトアミド ((±)-28、ADL-01-0108-9)

【0484】

ADL-01-108-9は、一般的なDCC/ピリジンカップリング手順を介して(±)-23 (0.2615g、1.209mmol)、ジフェニル酢酸 (0.5123g、2.41mmol)、DCC (0.5138g、2.49mmol)、およびピリジン (0.20mL、2.5mmol) から調製した。粗生成物は、CH₂Cl₂ : 2% NH₃ で溶出して重量カラムにより精製し、その後、Et₂O中1.0M HClでHCl塩に変換し、MeOHから結晶化すると、(±)-28HCl (0.3815g、71%) が得られた：融点 (HCl塩) >300℃；¹H NMR (HCl塩、DMSO-d₆；シストランス回転異性体が約3.6：1の比で観察される。主要な回転異性体のピークのみを報告する) δ 1.88 (b r s、4H、-CH₂CH₂-)、2.75 (s、3H、-NCH₃)、3~4.2 (複雑、7H、3-CH₂-および1-CH-)、5.61 (s、1H、-CH-)、6.5 (d、J=8Hz、1H、-CH-)、6.88 (d、J=6.5Hz、1H、芳香族)、7.1~7.4 (複雑、13H、芳香族)。MS (FAB) m/z 411。元素分析 (C、H、N) C₂₈H₃₀N₂OHC10.75H₂O。

【0485】

例50

【0486】

2-(4-メチルスルホニルフェニル)-N-メチル-N-[(±)-トランス-2-(1-ピロリジニル)-インダン-1-イル]アセトアミド ((±)-29, ADL-01-0109-7)

【0487】

ADL-01-0109-7は、一般的なDCC/ピリジンカップリング手順を介して(±)-23 (0.3271g、1.51mmol)、4-メチルスルホニルフェニル酢酸 (0.6464g、3.017mmol)、DCC (0.6438g、3.12mmol)、およびピリジン (0.25mL、3.1mmol) から調製した。生成物は、CH₂Cl₂ : 2% NH₃ で溶出して重量カラムにより精製し、その後、Et₂O中1.0M HClでHCl塩に変換し、MeOH-Et₂Oから結晶化すると、(±)-29HCl (0.5295g、78%) が得られた：融点 (HCl塩) 246~248℃; ¹H NMR (HCl塩、DMSO-d₆) δ 1.8~2 (br s、4H、-CH₂CH₂-)、2.81 (s、3H、-NCH₃)、2.9~4.2 (複雑、9H、4-CH₂-および1-CH-)、3.21 (s、3H、-SO₂CH₃)、6.4 (d、J=8.1Hz、1H、芳香族)、7 (m、1H、芳香族)、7.3 (m、3H、芳香族)、7.58 (d、J=8.1Hz、2H、芳香族)、7.9 (d、J=7.8Hz、2H、芳香族)。MS (FAB) m/z 413。元素分析 (C、H、N) C₂₃ H₂₈ N₂ SO₃ HCl 0.25H₂O。

【0488】

式IIAの化合物の調製を例2aに示す。

【0489】

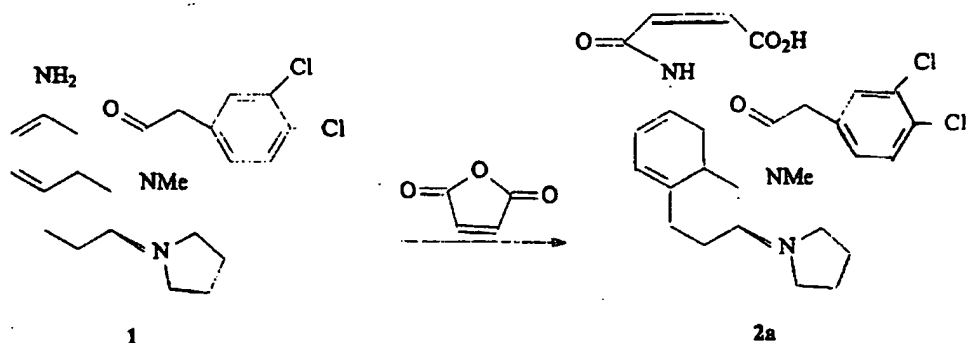
例2a

【0490】

(Z)-(±)-トランス-[(7-アミノ-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-2-(1-ピロリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフス-1-イル]アセトアミド]4-オキソブテン酸

【0491】

【化58】



【0492】

7-アミノ化合物(1)¹ (0.266g、0.614mmol)の無水THF (4.5mL)溶液に、窒素雰囲気下で、無水マレイン酸(0.0602g、0.614mmol)の無水THF (0.53mL)溶液に加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌し、得られた固体をろ過し、THFおよびエーテルで洗浄し、真空で乾燥させた。次いで、固体を熱水に懸濁し、ろ過し、乾燥させると、2が0.267g (82%)得られた：融点221~223℃；MS (FAB) 530 (M+1)；¹H NMR (200MHz、DMSO-d₆) δ 1.50~1.93 (m、2H)、2.00~3.10 (m、9H)、2.66 (s、3H)、3.83 (m、2H)、5.80 (m、1H)、6.22 (m、2H)、7.10 (d、J=7.5Hz、1H)、7.26 (s、1H)、7.35 (d、J=8.0Hz、1H)、7.48 (d、J=8.5Hz、1H)、7.55~7.65 (m、2H)。元素分析 (C、H、N) C₂₇ H₂₉ N₃ O₄ Cl₂ O · 5H₂O。

【0493】

参考文献

1. 米国特許第5,744,458号。

【0494】

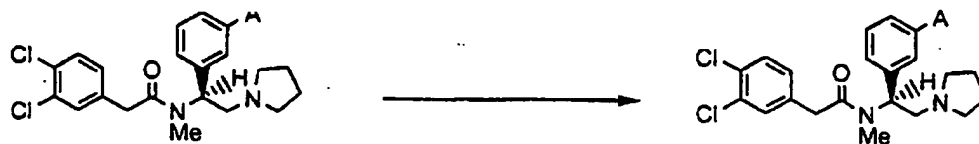
式IIIの化合物

【0495】

以下の構造を有する化合物を調製した。

【0496】

【化59】



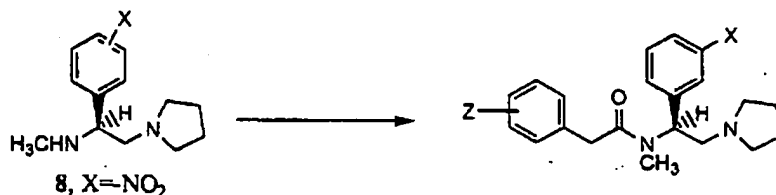
- 1, ADL-01-0007-3, A= NH_2
- 2, ADL-03-1066, A=(R)- $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CO}_2\text{H})$
- 3, ADL-01-0006-5, A=(S)- $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CO}_2\text{H})$
- 4, ADL-01-0008-1, A=(R)- $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})$
- 5, ADL-01-0009-9, A=(S)- $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})$
- 6, ADL-01-0010-7, A=(S,S)- $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})(\text{NH}_2)$
- 7, ADL-01-0011-5, A= $\text{N}(\text{SO}_2\text{Me})_2$

【0497】

化合物1～5は、Chang, A. -C. . Ph. D. Thesis、ミネソタ大学ツインシティズ校、1995に記載の方法により調製した。

【0498】

【化60】



- 9, ADL-01-0113-9, X= NH_2 , Z=2- NH_2
- 10, ADL-01-0115-4, X= NO_2 , Z=2- NO_2
- 11, ADL-01-0124-6, X= NHPQEt_2 , Z=2- NHPO_3Et_2
- 12, ADL-01-0126-1, X= $\text{N}(\text{SO}_2\text{Me})_2$, Z=2- $\text{N}(\text{SO}_2\text{Me})_2$
- 13, ADL-01-0128-7, X= NO_2 , Z=2- NO_2 -4,5- Cl_2
- 14, ADL-01-0129-5, X= NO_2 , Z=4-メチルスルホニル
- 15, ADL-01-0132-9, X= NO_2 , Z=4- NH_2
- 16, ADL-01-0133-7, X= NO_2 , Z=4- $\text{N}(\text{SO}_2\text{Me})_2$
- 17, ADL-01-0136-0, X= NH_2 , Z=4- $\text{N}(\text{SO}_2\text{Me})_2$
- 18, ADL-01-0138-6, X= NO_2 , Z=4-NHBoc
- 19, ADL-01-0139-4, X= NHPQEt_2 , Z=4- $\text{N}(\text{SO}_2\text{Me})_2$

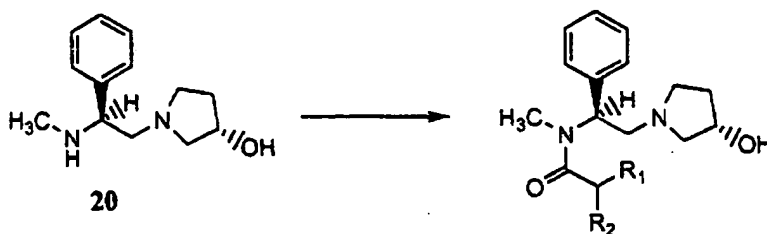
【0499】

化合物9～19は、DCC/ピリジンカップリング、次いで、還元、脱保護、および/または既知の化学反応を介した誘導体化を介して、適切なアリール酢酸

から調製した。中間体8は、Chang, A. -C. . Ph. D. Thesis、ミネソタ大学ツインシティズ校、1995に記載の方法を介して調製した。

【0500】

【化61】



【0501】

21, ADL-01-0055-2, $R_1 = -H$, $R_2 = 2$ -ニトロフェニル

22, ADL-01-0056-0, $R_1 = -H$, $R_2 = 2$ -NO₂-4,5-Cl₂-フェニル

23, ADL-01-0059-0 (EMD60400), $R_1 = -H$, $R_2 = 2$ -NH₂-フェニル

24, ADL-01-0063-6 (EMD61753), $R_1 = R_2 =$ フェニル

25, ADL-01-0064-4, $R_1 = -H$, $R_2 =$ メチルスルフォニルフェニル

26, ADL-01-0067-7, $R_1 = -H$, $R_2 = 2$ -NO₂-4-CF₃-フェニル

27, ADL-01-0076-8, $R_1 = -H$, $R_2 = 2$ -NH₂-4-CF₃-フェニル

【0502】

中間体20は、既知の方法^{7, 8}を少し修飾して調製した。化合物23 (EMD60400) および24 (EMD61753) は、報告された方法⁹を少し修飾して工場内で合成できる既知化合物である。化合物21、22および25～27は、DCCカップリング、次いで還元(適用可能である場合)により調製した。

【0503】

参考文献

(7) Costello, G. F. 等、J. Med. Chem. 1991、34、181-189。

(8) Naylor, A等、J. Med. Chem. 1994、37、2138-2144。

(9) Gottschlich, R等、Bioorg. Med. Chem. Letters 1994、4、677-682。

【0504】

例51

【0505】

2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-{[1S]-1-[N-(S-ア
スパラギン酸-a-アミド-S-アスパラギン酸-a-アミド)-3-アミノフ
ェニル]-2-[1-ピロリジニル]エチル}アセトアミド (6、ADL-01-0
010-7)

【0506】

N₂ 下、氷-H₂O 中で攪拌しながら、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイ
ミド (DCC、0.353 g、1.711 mmol) および乾燥 CH₂Cl₂ (2 mL) を、5-t-ブチルエステル (0.311 g、0.538 mmol)、
N-Boc-L-アスパラギン酸-b-ブチルエステル (0.495 g、1.711 mmol)、および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT、0.232 g、1.717 mmol) の混合物の乾燥 CH₂Cl₂ (8 mL) 溶液に
加えた。5分後、混合物を 25℃ で N₂ 下で一晩攪拌し、その後、H₂O (1 mL) を加え、混合物をセライトでろ過した。1,3-ジシクロヘキシル尿素 (DCU) を、CH₂Cl₂ (18 mL) で洗浄した。ろ液を飽和 NaHCO₃ と C
H₂Cl₂ の間に分配させ、これを乾燥 (Na₂SO₄) させ、セライトでろ過
し、蒸発させた。CH₂Cl₂ : 2% NH₃ : 2% MeOH で溶出するフラ
ッシュカラムクロマトグラフィー後、保護された中間体 (0.411 g、90%)
を 3N の HCl (4 mL)、アニソール (2 滴) を含む AcOH (4 mL) に
溶かし、25℃で一晩攪拌した。次いで、混合物を蒸発乾固し、iPrOH から
蒸発させると、ADL-01-0010-7 が得られた：¹H NMR (HCl
塩、DMSO-d₆) δ 2.0 (br s、4H、-CH₂-CH₂-)、2.9
(s、3H、-NCH₃)、6.1 (br m、1H、-CH-)。MS (FA
B) m/z 636。元素分析 (C、H、N) C₂₉H₃₅N₅O₇Cl₂ 1.5
HCl 0.25 iPrOH。

【0507】

例52

【0508】

2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-[N-(ビス-
メチルスルホンアミド)-3-アミノフェニル]-2-[1-ピロリジニル]エチル
}アセトアミド (7, ADL-01-0011-5)

【0509】

25℃で攪拌しながら、塩化メタンスルホニル (MsCl, 0.25mL, 3.2mmol) の乾燥CH₂Cl₂ (0.75mL) 溶液を、ADL-01-0007-3 (0.225g, 0.554mmol) およびEt₃N (1mL, 7mmol) の混合物の乾燥CH₂Cl₂ (4mL) 溶液に加え、混合物を、乾燥チューブを取り付けて25℃で攪拌した。5時間後、さらなるCH₂Cl₂ (6mL)、MsCl (0.5mL)、およびEt₃N (2mL) を加え、混合物を25℃で一晩攪拌し、その後、CH₂Cl₂ (50mL) と飽和NaHCO₃ の間に分配させた。水性画分をさらなるCH₂Cl₂ (25mL) を用いて抽出し、合わせた有機画分を乾燥 (Na₂SO₄) させ、セライトでろ過し、蒸発させた。アセトニトリルを使用して、Et₃Nを共沸除去し、その後、生成物を、CH₂Cl₂ : 2% NH₃ : 2% MeOHで溶出する重量カラムクロマトグラフィーに2回かけた。次いで、純粋な生成物をEt₂O中1.0M HClで処理すると、7HCl (0.131g, 39%、最適化していない) が得られた：融点 (HCl塩) 145℃ (分解) ; ¹H NMR (遊離塩基、CDCl₃) δ 1.7 (br s, 4H, -CH₂CH₂-)、2.4~3.8 (複雑、8H、4-CH₂-)、2.7 (s, 3H, -NCH₃)、3.37 (s, 6H, 2-SO₂CH₃)、6.1 (m, 1H, -CH-)、7.1~7.4 (複雑、7H、芳香族)。MS (FAB) m/z 562。元素分析 (C, H, N) C₂₃H₂₉N₃O₅S₂Cl₂HCl 10.75H₂O。

【0510】

例53

【0511】

2-(2-ニトロフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-(3-ニトロフェニル)-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド (10, ADL-01-01

15-4)

【0512】

ADL-01-0115-4は、一般的なDCC/ピリジンカップリング手順を介して、8 (1.4886 g、5.97 mmol)、2-ニトロフェニル酢酸 (2.1619 g、11.94 mmol)、DCC (2.5402 g、12.31 mmol)、およびピリジン (1.00 mL、12.36 mmol) から調製した。粗生成物を、クロマトグラフィーにかけずに、Et₂O-HClを用いてHCl塩に変換し、MeOH-Et₂Oから結晶化した。最初に得られたものを再度MeOH-Et₂Oから再結晶すると、10HCl (1.3663 g、51%) が得られた；融点 (HCl塩) 258~259℃；¹H NMR (HCl塩、DMSO-d₆) δ 1.97 (br s、4H、-CH₂CH₂-)、2.91 (s、3H、-NCH₃)、3.11~4.45 (複雑、8H、4-CH₂-)、6.17 (m、1H、-CH-)、7.51~8.25 (複雑、8H、芳香族)。MS (FAB) m/z 413。元素分析 (C、H、N) C₂₁ H₂₄ N₄ O₅ HCl 0.25 H₂O。

【0513】

例54

【0514】

2-(2-アミノフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-(3-アミノフェニル)-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド (9、ADL-01-0113-9)

【0515】

55℃で攪拌しながら、少量のラネーニッケルを、10 (0.9857 g、2.3899 mmol) および水和ヒドラジン (55%、2 mL) の混合物のEtOH (30 mL) 溶液に、ガス発生が約10分間で停止するまで加えた。次いで、混合物をセライトでろ過し、ラネーニッケルを熱メタノール (100 mL) で洗浄した。ろ液を蒸発させ、真空中で乾燥させ、その後、残渣を飽和NaHCO₃とCH₂Cl₂の間に分配させ、これを乾燥 (Na₂SO₄) させ、セライトでろ過し、蒸発させた。生成物をCHCl₃ : 2% NH₃ : 2% MeOHで溶

出して重量カラムクロマトグラフィーにかけ、その後、 $\text{Et}_2\text{O}-\text{HCl}$ で HCl 塩に変換すると、9 (0.3159 g、29%、最適化していない) が得られた：融点 (HCl 塩) $219\sim 222^\circ\text{C}$ ； ^1H NMR (HCl 塩、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.98 (br s、4H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、2.87 (s、3H、 $-\text{NCH}_3$)、3.2~4.3 (複雑、8H、 $4-\text{CH}_2-$)、6.1 (m、1H、 $-\text{CH}-$)、7.11~7.45 (複雑、8H、芳香族)。MS (FAB) m/z 353。元素分析 (C、H、N) $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3\text{HCl}$ 10.25 H_2O 。

【0516】

例55

【0517】

2-(N-ジエチルホスホルアミデート-2-アミノフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-(N-ジエチルホスホルアミデート-3-アミノフェニル)-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド (11, ADL-01-0124-6)

【0518】

N_2 下、氷- H_2O 中で攪拌しながら、ジエチルクロロホスフェート (0.53 mL、3.67 mmol) を、9 (0.2394 g、0.6792 mmol) および $\text{NEt}(\text{iPr})_2$ (0.77 mL、4.40 mmol) の混合物の乾燥 THF (5 mL) 溶液に加えた。10分後、混合物を 25°C で N_2 下で3.5日間攪拌し、その後、 CH_2Cl_2 で希釈し、蒸発させ、真空中で乾燥させた。残渣を飽和 NaHCO_3 と CH_2Cl_2 の間に分配させた。水性画分を、より多くの CH_2Cl_2 を用いて抽出し、合わせた有機画分は乾燥 (Na_2SO_4) させ、セライトでろ過し、蒸発させた。生成物は、 CH_2Cl_2 : 2% NH_3 : 2% MeOHで溶出してクロマトグラフィーにかけ、その後、それを、 Et_2O 中1.0M HCl で HCl 塩に変換し、 $\text{iPrOH}-\text{Et}_2\text{O}$ から結晶化すると、11 HCl (0.2364 g、53%) が得られた：融点 (HCl 塩) $184\sim 186^\circ\text{C}$ ； ^1H NMR (HCl 塩、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.2 (m、12H、 $4-\text{CH}_3$)、1.96 (br s、4H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、2.81 (s

、3H、 $-\text{NCH}_3$ ）、3～4（複雑、16H、 $8-\text{CH}_2-$ ）、6.05（m、1H、 $-\text{CH}-$ ）、6.7～7.3（複雑、9H、芳香族および1NH）、8.08（d、 $J=9.4\text{ Hz}$ 、1H、NHP）。MS（FAB） m/z 625。
 元素分析（C、H、N） $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_7\text{P}_2\text{HCl}$ 。

【0519】

例56

【0520】

2-(N-ビススルホンアミド-2-アミノフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-(N-ビススルホンアミド-3-アミノフェニル)-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド (12, ADL-01-0126-1)

【0521】

0℃で N_2 下で攪拌しながら、 MsCl （0.61mL、7.87mmol）を、9（0.2774g、0.787mmol）および Et_3N （2.2mL、15.7mmol）の混合物の CH_2Cl_2 （8mL）溶液に加えた。10～15分後、混合物を25℃で N_2 下で一晩攪拌し、その後、混合物を飽和 NaHCO_3 と CH_2Cl_2 の間に分配させた。水性画分を、より多くの CH_2Cl_2 を用いて抽出し、合わせた有機画分は乾燥（ Na_2SO_4 ）させ、セライトでろ過し、蒸発させた。アセトニトリルを加えて、 Et_3N を共沸除去した。生成物を CH_2Cl_2 ：2% NH_3 で溶出してフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけ、その後、 Et_2O 中1.0M HCl で HCl 塩に変換すると、12 HCl （0.3564g、65%）が得られた：融点（ HCl 塩）180℃； ^1H NMR（ HCl 塩、 $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 2.0（br s、4H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、2.76（s、3H、 $-\text{NCH}_3$ ）、3～4.3（複雑、8H、 $4-\text{CH}_2-$ ）、3.53（s、12H、 $4-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ）、6.25（m、1H、 $-\text{CH}-$ ）、7.3～7.6（複雑、8H、芳香族）。MS（FAB） m/z 665。元素分析（C、H、N） $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}_4\text{HClMeOH}$ 。

【0522】

例57

【0523】

2-(2-ニトロ-4,5-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-(3-ニトロフェニル)-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド (13、ADL-01-0128-7)

【0524】

ADL-01-0128-7は、一般的なDCC/ピリジンカップリング手順を介して、8 (0.3690 g、1.4801 mmol)、2-ニトロ-4,5-ジクロロフェニル酢酸 (0.7301 g、2.920 mmol)、DCC (0.6213 g、3.01 mmol)、およびピリジン (0.24 mL、3.01 mmol) から調製した。粗生成物を、クロマトグラフィーにかけずに、Et₂O-HClを用いてHCl塩に変換し、MeOHから結晶化すると、13HCl (0.3232 g、42%) が得られた；融点 (HCl塩) 165℃ (分解)；¹H NMR (HCl塩、DMSO-d₆) δ 2.0 (br s、4H、-CH₂CH₂-)、2.93 (s、3H、-NCH₃)、3.1~4.3 (複雑、6H、3-CH₂-)、4.4 (s、2H、ベンジルメチレン)、6.2 (m、1H、-CH-)、7.7~7.8 (m、2H、芳香族)、7.9 (s、1H、芳香族)、8.14 (s、1H、芳香族)、8.27 (d、J=7.7 Hz、1H、芳香族)、8.43 (s、1H、芳香族)。MS (FAB) m/z 481。元素分析 (C、H、N) C₂₁H₂₂N₄O₅Cl₂HCl 0.5MeOH。

【0525】

例58

【0526】

2-(4-メチルスルホニルフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-(3-ニトロフェニル)-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド (14、ADL-01-0129-5)

【0527】

ADL-01-0129-5は、一般的なDCC/ピリジンカップリング手順を介して、8 (0.5138 g、2.061 mmol)、4-メチルスルホニルフェニル酢酸 (0.8825 g、4.119 mmol)、DCC (0.8771 g、4.251 mmol)、およびピリジン (0.34 mL、4.245 mmol)

1) から調製した。粗生成物を、 $\text{CHCl}_3 : 2\% \text{NH}_3$ で溶出して重量カラムクロマトグラフィーにかけ、その後、 Et_2O 中 1.0M HCl で HCl 塩に変換し、 MeOH から結晶化すると、 14HCl (0.4695g 、 47%) が得られた：融点 (HCl 塩) $276\sim 277^\circ\text{C}$ ； ^1H NMR (HCl 塩、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.0 (br s、 4H 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、2.92 (s、 3H 、 $-\text{NCH}_3$)、3.2 (s、 12H 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$)、3.2~4.3 (複雑、 8H 、 $4-\text{CH}_2-$)、6.25 (m、 1H 、 $-\text{CH}-$)、7.61 (d、 $J=7.2\text{Hz}$ 、 2H 、芳香族)、7.75 (m、 2H 、芳香族)、7.89 (d、 $J=7\text{Hz}$ 、 2H 、芳香族)、8.12 (s、 1H 、芳香族)、8.25 (m、 1H 、芳香族)。MS (FAB) m/z 446。元素分析 (C、H、N) $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{SHCl}$ 。

【0528】

例59

【0529】

2-(N-ブチルオキシカルボニル-4-アミノフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-(3-ニトロフェニル)-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド (18、ADL-01-0138-6)

【0530】

ADL-01-0138-6は、一般的なDCC/ピリジンカップリング法を介して、8 (1.9948g 、 8.001mmol)、N-Boc-4-アミノフェニル酢酸 (3.0589g 、 12.173mmol)、DCC (2.6602g 、 12.89mmol)、およびピリジン (1.04mL 、 12.9mmol) から調製した。粗生成物を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : 2\% \text{NH}_3 : 1\% \text{MeOH}$ で溶出して重量カラムクロマトグラフィーにかけ、その後、 Et_2O 中 1.0M HCl で HCl 塩に変換し、 MeOH から結晶化すると、 18HCl (0.4891g 、 12% 、最初に得られたもの) が得られた：融点 (HCl 塩) 170°C (分解)； ^1H NMR (HCl 塩、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.49 (s、 9H 、t-ブチル)、2.01 (br s、 4H 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、2.83 (s、 3H 、 $-\text{NCH}_3$)、3.1~4.15 (複雑、 8H 、 $4-\text{CH}_2-$)、6.

2.7 (m, 1H, -CH-), 7.17 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H, 芳香族), 7.39 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H, 芳香族), 7.7 (m, 2H, 芳香族), 8.09 (s, 1H, 芳香族), 8.23 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H, 芳香族), 9.3 (s, 1H, -NHBOc)。MS (FAB) m/z 483。元素分析 (C, H, N) $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{HCl}\cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ 。

【0531】

例60

【0532】

2-(4-アミノフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-(3-ニトロフェニル)-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド (15, ADL-01-0132-9)

【0533】

ADL-01-0138-6 (2.9211g, 6.053mmol) およびアニソール (2滴) を、AcOH (10mL) および4N HCl (10mL) に混合し、乾燥チューブを取り付けて、25℃で一晩攪拌した。混合物を、氷-H₂O中で攪拌しながら、1N NaOHでpH13に調整し、次いで、CH₂Cl₂ (2×70mL) で抽出した。合わせた有機画分を乾燥 (Na₂SO₄) させ、セライトでろ過し、蒸発させた。生成物を、CHCl₃ : 2% NH₃ で溶出して重量カラムクロマトグラフィーにかけ、その後、Et₂O-HClでHCl塩に変換すると、15HCl (0.5531g, 22%、最適化していない) が得られた：融点 (HCl塩) 200℃ (分解)；¹H NMR (HCl塩、DMSO-d₆) δ 1.98 (br s, 4H, -CH₂CH₂-), 2.86 (s, 3H, -NCH₃), 3.2~4.3 (複雑, 8H, 4-CH₂-), 6.25 (m, 1H, -CH-), 7.16 (d, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H, 芳香族), 7.33 (d, $J=7.5\text{ Hz}$, 2H, 芳香族), 7.7 (m, 2H, 芳香族), 8.08 (s, 1H, 芳香族), 8.23 (m, 1H, 芳香族)。MS (FAB) m/z 383。元素分析 (C, H, N) $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\cdot 2\text{HCl}\cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ 。

【0534】

例6 1

【0535】

2-(N-ビススルホンアミド-4-アミノフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-(3-ニトロフェニル)-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド
(16、ADL-01-0133-7)

【0536】

N₂ 下、氷-H₂O 中で攪拌しながら、MsCl (1.56 mL、20.17 mmol) のCH₂Cl₂ (6 mL) 溶液を、2~3分間かけて、15 (1.5430 g、4.0344 mmol) およびEt₃N (5.6 mL、40 mmol) のCH₂Cl₂ (24 mL) 溶液に滴下して加えた。10分後、混合物を、25℃でN₂ 下で一晩攪拌し、その後、混合物をCH₂Cl₂ と飽和NaHCO₃ の間に分配した。水性画分を、より多くのCH₂Cl₂ を用いて抽出し、合わせた有機画分は乾燥 (Na₂SO₄) させ、セライトでろ過し、蒸発させた。アセトニトリルを加えてEt₃Nを共沸除去し、その後、粗生成物をCH₂Cl₂ : 2% NH₃ で溶出してフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけた。生成物をEt₂O中1.0M HClでHCl塩に変換し、熱MeOHで洗浄すると、16HCl (1.3091 g、56%、最初に得られたもの) が得られた：融点 (HCl塩) 257~259℃; ¹H NMR (HCl塩、DMSO-d₆) δ 1.99 (br s、4H、-CH₂CH₂-)、2.87 (s、3H、-NC H₃)、3.15~4.3 (複雑、8H、4-CH₂-)、3.51 (s、6H、2-SO₂CH₃)、6.25 (m、1H、-CH-)、7.4 (m、4H、芳香族)、7.7 (m、2H、芳香族)、8.1 (s、1H、芳香族)、8.21 (m、1H、芳香族)。MS (FAB) m/z 539。元素分析 (C、H、N) C₂₃H₃₀N₄O₇S₂HCl 0.5CH₂Cl₂。

【0537】

例6 2

【0538】

2-(N-ビススルホンアミド-4-アミノフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-(3-アミノフェニル)-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド

(17, ADL-01-0136-0)

【0539】

ADL-01-0136-0は、16 (1.0729 g, 1.992 mmol)、ラネーニッケル、および水和ヒドラジン (2 mL) のEtOH (30 mL) 溶液から調製した。条件は、9の調製に使用した条件と類似していた。生成物は、CH₂Cl₂ : 2% NH₃ で溶出して重量カラムクロマトグラフィーにかけ、純粋な画分をEt₂O中1.0M HClでHCl塩に変換すると、17HCl (0.1194 g, 11%、最適化していない) が得られた：融点 (HCl塩) 252~255℃; ¹H NMR (HCl塩、DMSO-d₆) δ 2.0 (br s, 4H, -CH₂CH₂-)、2.86 (s, 3H, -NCH₃)、3.1~4.2 (複雑、8H, 4-CH₂-)、3.54 (s, 6H, 2-SO₂CH₃)、6.1 (m, 1H, -CH-)、6.8~7.5 (複雑、8H、芳香族)。MS (FAB) m/z 509。元素分析 (C, H, N) C₂₃ H₃₂ N₄ O₅ S₂ 1.75HCl。

【0540】

例63

【0541】

2-(N-ビススルホンアミド-4-アミノフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-(N-ジエチルホスホルアミデート-3-アミノフェニル)-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド (19, ADL-01-0139-4)

【0542】

N₂ 下、氷-H₂O中で攪拌しながら、ジエチルクロロホスフェート (0.84 mL, 5.81 mmol) を、17 (0.7383 g, 1.4514 mmol) およびNEt(iPr)₂ (1.5 mL, 8.7 mmol) の混合物の乾燥THF (15 mL) 溶液に加えた。10分後、混合物を25℃でN₂ 下で一晩攪拌し、その後、さらなるTHF (15 mL)、NEt(iPr)₂ (0.76 mL)、およびジエチルクロロホスフェート (0.42 mL) を連続的に加えた。3時間後、混合物をH₂Oでクエンチし、CH₂Cl₂ で希釈し、蒸発させ、真空で乾燥させた。残渣をCH₂Cl₂ と飽和NaHCO₃ の間に分配した。水性画分を

、より多くの CH_2Cl_2 を用いて抽出し、合わせた有機画分は乾燥(Na_2SO_4)させ、セライトでろ過し、蒸発させた。粗生成物は、 CH_2Cl_2 : 2% NH_3 : 1.5% MeOH で溶出してフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけ、その後、 Et_2O 中1.0M HCl で HCl 塩に変換し、 MeOH から結晶化すると、19 HCl (0.3274g、33%) が得られた：融点(HCl 塩) 245~247℃; ^1H NMR (HCl 塩、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.193 (t、 $J=7\text{Hz}$ 、6H、2- CH_3)、1.95 (br s、4H、- CH_2CH_2 -)、2.81 (s、3H、- NCH_3)、3.1~4.1 (複雑、12H、6- CH_2 -)、3.52 (s、6H、2- SO_2CH_3)、6.1 (m、1H、- CH -)、6.79 (d、 $J=7.3\text{Hz}$ 、1H、芳香族)、6.91 (s、1H、芳香族)、6.99 (d、 $J=7.7\text{Hz}$ 、1H、芳香族)、7.23 (t、 $J=7.8\text{Hz}$ 、1H、芳香族)、7.36 (d、 $J=8.3\text{Hz}$ 、2H、芳香族)、7.44 (d、 $J=8.6\text{Hz}$ 、2H、芳香族)、8.09 (d、 $J=9.4\text{Hz}$ 、1H、-NHP)。MS (FAB) m/z 645。元素分析 (C、H、N) $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2\text{PHCl}$ 。

【0543】

例64

【0544】

2-(2-ニトロフェニル)-N-メチル-N-[[1S]-1-フェニル-2-[1-(3S)-(3-ヒドロキシピロリジニル)]エチル]アセトアミド (21、ADL-01-0055-2)

【0545】

25℃で N_2 下で攪拌しながら、DCC (0.160g、0.79mmol) を、2-ニトロフェニル酢酸 (0.140g、0.79mmol) およびピリジン (0.064mL、0.79mmol) の混合物の CH_2Cl_2 (1.5mL) 溶液に加えた。3分後、20 (0.160g、0.72mmol) の CH_2Cl_2 (1.5mL) 溶液を加え、次いで $\text{NEt}(\text{iPr})_2$ (0.375mL、2.15mmol) を加えた。混合物を25℃で N_2 下で一晩攪拌し、その後、飽和 NaHCO_3 を加え、混合物をセライトでろ過した。DCUを少量の CH_2Cl_2

1₂ で洗浄し、ろ液を飽和NaHCO₃ とCH₂Cl₂ の間に分配させ、これを乾燥(MgSO₄)させ、セライトでろ過し、蒸発させた。トルエンを加えて、ピリジンを共沸除去した。生成物を、CHCl₃ : 2% NH₃ : 2% MeOH で溶出してフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけ、その後、Et₂O中1.0M HClでHCl塩に変換し、MeOHから結晶化すると、21HCl (0.14g、47%) が得られた：融点(HCl塩) 226~227℃；¹H NMR (HCl塩、DMSO-d₆) δ 1.8~2.4 (m、2H、-CH₂-)、2.86 (s、3H、-NCH₃)、3~4.5 (複雑、8H、4-CH₂-)、5.5 (m、1H、-CHOH)、6.1 (m、1H、-CH-)、7.3~7.8 (複雑、8H、芳香族)、8.11 (d、J=8Hz、1H、芳香族)。MS (FAB) m/z 384。元素分析 (C、H、N) C₂₁ H₂₅ N₃ O₄ HCl 10.5H₂O。

【0546】

例65

【0547】

2-(2-ニトロ-4,5-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-{[1S]-1-フェニル-2-[1-(3S)-(3-ヒドロキシピロリジニル)]エチル}アセトアミド (22、ADL-01-0056-0)

【0548】

ADL-01-0056-0は、20 (0.2g、0.91mmol)、2-ニトロ-4,5-ジクロロフェニル酢酸 (0.45g、1.8mmol)、DCC (0.37g、1.8mmol)、NEt(iPr)₂ (0.48mL、2.7mmol)、およびピリジン (0.15mL、1.8mmol) から調製した。条件は、21の調製の条件と類似していた。生成物を、CH₂Cl₂ : 2% NH₃ : 1% MeOHで溶出してカラムカラムクロマトグラフィーにかけ、Et₂O中1.0M HClでHCl塩に変換し、iPrOHから結晶化すると、22HCl (0.060g、14%) が得られた：融点(HCl塩) 231~233℃ (分解)；¹H NMR (HCl塩、DMSO-d₆) δ 1.8~2.4 (m、2H、-CH₂-)、2.85 (s、3H、-NCH₃)、3.1~4.5 (

複雑、8H、4-CH₂-)、5.5 (m、1H、-CHOH)、6.1 (m、1H、-CH-)、7.2~7.5 (複雑、5H、芳香族)、7.88 (s、1H、芳香族)、8.42 (s、1H、芳香族)。MS (FAB) m/z 452。
元素分析 (C、H、N) C₂₁ H₂₃ N₃ O₄ Cl₂ HCl。

【0549】

例66

【0550】

2-(4-メチルスルホニルフェニル)-N-メチル-N-{[1S]-1-フェニル-2-[1-(3S)-(3-ヒドロキシピロリジニル)]エチル}アセトアミド (25, ADL-01-0064-4)

【0551】

ADL-01-0064-4は、20 (0.2g、0.91mmol)、4-メチルスルホニルフェニル酢酸 (0.41g、1.8mmol)、DCC (0.37g、1.8mmol)、ピリジン (0.15mL、1.8mmol)、およびNEt(iPr)₂ (0.48mL、2.7mmol) から調製した。条件は、21の調製の条件と類似していた。25℃で一晩攪拌した後、さらなるピリジン (0.075mL、0.9mmol) およびDCC (0.18g、0.9mmol) を加え、反応液を、翌日、後処理した。生成物を、CH₂Cl₂ : 2% NH₃ : 1% MeOHで溶出して円形クロマトグラフィーにかけ、その後、Et₂O中1.0M HClでHCl塩に変換し、熱iPrOHで洗浄すると、25HCl (0.15g、36%) が得られた：融点 (HCl塩) 240~241℃；¹H NMR (HCl塩、DMSO-d₆) δ 1.8~2.4 (m、2H、-CH₂-)、2.8 (d、3H、シスおよびトランスアミド回転異性体の-NCH₃)、3.23 (s、3H、-SO₂CH₃)、3.1~4.5 (m、8H、4-CH₂-)、5.5 (m、1H、-CHOH)、6.15 (m、1H、-CH-)、7.2~7.5 (m、5H、芳香族)、7.55 (m、2H、芳香族)、7.85 (m、2H、芳香族)。MS (FAB) m/z 417。元素分析 (C、H、N) C₂₂ H₂₈ N₂ O₄ SHCl。

【0552】

例67

【0553】

2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-N-メチル-N-[[1S]-1-フェニル-2-[1-(3S)-(3-ヒドロキシピロリジニル)]エチル]アセトアミド (26、ADL-01-0067-7)

【0554】

25℃でN₂ 下で攪拌しながら、DCC (0.39 g、1.9 mmol) を、2-ニトロ-4-トリフルオロメチルフェニル酢酸 (0.47 g、1.9 mmol) およびピリジン (0.15 mL、1.9 mmol) の混合物のCH₂Cl₂ (10 mL) 溶液に加えた。5分後、20 (0.4 g、1.8 mmol) のCH₂Cl₂ (5 mL) 溶液を加えた。2時間後、さらなるDCC (0.1 g、0.5 mmol) を加え、混合物を25℃で一晩攪拌し、その後、さらなる2-ニトロ-4-トリフルオロメチルフェニル酢酸 (0.045 g、0.18 mmol) およびDCC (0.1 g、0.5 mmol) を加えた。2時間後、反応液を21の調製と同様に後処理した。生成物を、CH₂Cl₂ : 2% NH₃ で溶出して円形クロマトグラフィーにより精製し、その後、Et₂O中1.0M HClでHCl塩に変換し、CH₂Cl₂ から沈降させると、26HCl (0.050 g、5.4%) が得られた：¹H NMR (HCl塩、DMSO-d₆) δ 1.8~2.4 (m、2H、-CH₂-)、2.87 (d、3H、-NCH₃)、3.1~4.5 (m、8H、4-CH₂-)、5.5 (m、1H、-CHOH)、6.1 (m、1H、-CH-)、7.2~7.5 (m、5H、芳香族)、7.82 (d、J=7.7 Hz、1H、芳香族)、8.16 (d、J=8 Hz、1H、芳香族)、8.42 (s、1H、芳香族)。MS (FAB) m/z 452。元素分析 (C、H、N) C₂₂ H₂₄ F₃ N₃ O₄ HCl 10.5 H₂ O。

【0555】

例68

【0556】

2-(2-アミノ-4-トリフルオロメチルフェニル)-N-メチル-N-[[1S]-1-フェニル-2-[1-(3S)-(3-ヒドロキシピロリジニル)]エチル]ア

セトアミド (27, ADL-01-0076-8)

【0557】

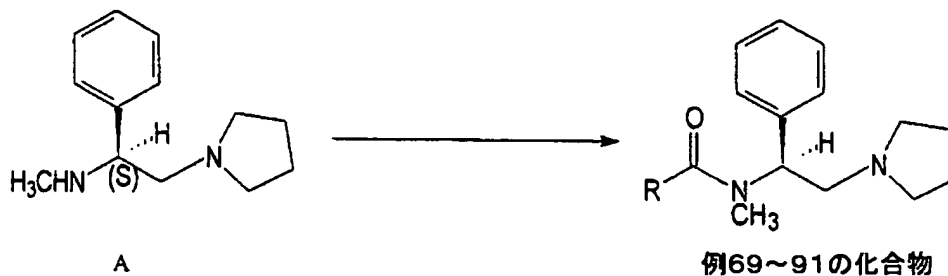
ADL-01-0076-8は、26 (0.14 g, 0.31 mmol)、ラネーニッケル、および水和ヒドラジン (0.2 mL) のEtOH (14 mL) 溶液から調製した。条件は、9の調製に使用した条件と類似していた。生成物は、 CHCl_3 : 2% NH_3 : 2% MeOHで溶出して円形クロマトグラフィーにより精製し、その後、 $\text{Et}_2\text{O}-\text{HCl}$ でHCl塩に変換すると、27HCl (0.11 g, 77%) が得られた： ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.8~2.2 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$)、2.88 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$)、3.1~4.5 (複雑, 9H, $4-\text{CH}_2-$ および $1-\text{CHOH}$)、6.2 (m, 1H, $-\text{CH}-$)、6.8~7.5 (複雑, 8H, 芳香族)。MS (FAB) m/z 423。元素分析 (C, H, N) $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_3\text{HCl} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ 。

【0558】

例69~91の化合物は、適切なアリール酢酸/酸クロリドから、EDCI/DIPEAまたはDCC/ピリジンカップリング、次いで還元、脱保護、および/または既知化学反応を介した誘導体化を介して調製した。中間体Aは、J. Med. Chem.、34、1991、p. 181-189、Costello, G. F. 等に報告された方法を介して調製した。

【0559】

【化62】



【0560】

EDCI/DIPEAカップリングの一般的手順

【0561】

N₂ 下で氷浴中の酸 (1.1 等量) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBT; 1.1 等量) の乾燥 CH₂Cl₂ 溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDCI; 1.1 等量) を加えた。混合物を 30 分間攪拌した。アミン (1.0 等量) の乾燥塩化メチレン溶液を加え、次いで、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA; 1.5 等量) を加えた。溶液を室温で一晩攪拌した。反応を飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、塩化メチレンから分離した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、セライトでろ過し、蒸発させた。粗生成物をクロマトグラフィーにかけ、HCl 塩に変換した。

【0562】

例 69

【0563】

2,2-ジフェニル-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド; ADL-01-0023-0

【0564】

N₂ 下で 25℃ のジフェニル酢酸 (1.5 g; 7.3 mmol) およびピリジン (1.0 mL; 12.2 mmol) の乾燥塩化メチレン (20 mL) 溶液に、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、DCC (2.0 g; 9.8 mmol) を加えた。5 分後、28 (1.0 g; 4.9 mmol) の 20 mL 乾燥塩化メチレン溶液を加え、混合物を一晩攪拌した。TLC (2% アンモニアを含む、95:5 塩化メチレン:メタノール) により、全ての出発物質が消費されたことが示された。反応を飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、セライト詮を通してろ過した。詮を塩化メチレンで濯ぎ、水層を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、ろ過し、真空で濃縮すると、2.2 g の明褐色の固体が得られた。粗生成物を、2% アンモニアを含む、2%~8% の段階的勾配の MeOH:塩化メチレンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、1.7 g (88%) の純粋な生成物が得られ、これをジエチルエーテル中 1.0 M HCl で処理すると、HCl 塩として 29 が得られた。¹H NM

R (HCl塩、DMSO- d_6) δ 2.0 (br s、4H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、2.7 (s、3H、 $-\text{NCH}_3$)、6.2 (br m、1H、 $-\text{CH}-$)、7.1~7.5 (複雑、15H、芳香族)。MS (FAB) m/z 398。元素分析 (C、H、N) $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}\cdot\text{HCl}\cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ 。

【0565】

例70

【0566】

N',N' -ジフェニル-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]尿素; ADL-01-0027-1

【0567】

0℃の28 (500mg; 2.4mmol) およびトリエチルアミン (731mL; 5.2mmol) の10mL乾燥塩化メチレン溶液に、 N_2 下で、塩化ジフェニルカルバミル (629mg; 2.7mmol) の5mL乾燥塩化メチレン溶液を加えた。溶液を室温まで加温し、一晩攪拌した。TLC (2%アンモニアを含む、95:5塩化メチレン:メタノール) により、出発物質が消費されたことが示された。反応溶液を濃縮して残渣を得、これをシリカに前以て吸着させ、2%アンモニアを含む、2%~7%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用して精製すると、350mg (36%) の純粋な生成物が得られ、これをジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として30gが得られた。
 ^1H NMR (HCl塩、DMSO- d_6) δ 2.0 (br s、4H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、2.5 (s、3H、 $-\text{NCH}_3$)、5.8 (br m、1H、 $-\text{CH}-$)、7.1~7.5 (複雑、15H、芳香族)。MS (FAB) m/z 399。元素分析 (C、H、N) $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}\cdot\text{HCl}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 。

【0568】

例71

【0569】

2-(2-ニトロフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド; ADL-01-0030-5

【0570】

ADL-01-0030-5は、28 (0.6 g; 2.0 mmol)、2-ニトロフェニル酢酸 (0.8 g; 4.4 mmol)、DCC (1.2 g; 5.8 mmol)、およびピリジン (0.1 mL; 1.4 mmol) からの29の調製に記載の手順を介して調製した。粗生成物は、2%アンモニアを含む、2%~7%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、0.2 g (20%)の純粋な生成物が得られ、これをジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として31が得られた; ^1H NMR (HCl塩、DMSO- d_6) δ 2.0 (br s, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.9 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 6.1 (br m, 1H, $-\text{CH}-$), 7.3~8.1 (複雑, 9H, 芳香族)。MS (FAB) m/z 367。元素分析 (C, H, N) $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ 。

【0571】

例72

【0572】

2-(2-ニトロ-4,5-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド; ADL-01-0033-9

【0573】

ADL-01-0033-9は、一般的なEDCI/DIPEAカップリング手順を介して、28 (1.4 g; 6.9 mmol)、2-ニトロ4,5-ジクロロフェニル酢酸 (1.9 g; 7.6 mmol)、HOBT (1.0 g; 7.6 mmol)、EDCI (1.4 g; 7.6 mmol)、およびピリジン (0.8 mL; 10.3 mmol) から調製した。粗生成物は、2%アンモニアを含む、2%~5%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、2.0 g (60%)の純粋な生成物が得られ、これをジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として32が得られた; ^1H NMR (HCl塩、DMSO- d_6) δ 2.0 (br s, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.9 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 6.1 (br, m, 1H, $-\text{CH}-$), 7.2~7.6 (複雑, 5H, 芳香族), 7.9 (s, 1

H、芳香族)、8.4 (s、1H、芳香族)。MS (FAB) m/z 436。元素分析 (C、H、N) $C_{21} H_{23} N_3 O_3 Cl_2 \cdot HCl \cdot 0.25 H_2 O$ 。

【0574】

例73

【0575】

2-(4-メチルスルホニルフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド; ADL-01-0036-2

ADL-01-0036-2は、一般的なEDCI/DIPEAカップリング手順を介して、28 (432mg; 2. mmol)、4-メチルスルホニルフェニル酢酸 (500mg; 2.3 mmol)、HOBT (341mg; 2.5 mmol)、EDCI (483mg; 2.5 mmol)、およびDIPEA (550 mL; 3.1 mmol) から調製した。粗生成物は、2%アンモニアを含む、2%~4%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、160mg (19%) の純粋な生成物が得られ、これをジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として33が得られた; 1H NMR (HCl塩、DMSO- d_6) δ 2.0 (br, s、4H、 $-CH_2CH_2-$)、2.9 (s、3H、 $-NCH_3$)、3.2 (s、 $-SO_2CH_3$)、6.1 (br, m、1H、 $-CH-$)、7.3~7.5 (複雑、5H、芳香族)、7.6 (br, d、2H、芳香族)、7.9 (br, d、2H、芳香族)。MS (FAB) m/z 400。元素分析 (C、H、N) $C_{22} H_{28} N_2 O_3 S \cdot HCl \cdot 0.5 H_2 O$ 。

【0576】

例74

【0577】

2-(2-メトキシフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド; ADL-01-0049-5

【0578】

ADL-01-0049-5は、一般的なEDCI/DIPEAカップリング

手順を介して、28 (500mg; 2.4mmol)、2-メトキシフェニル酢酸 (610mg; 3.6mmol)、HOBT (495mg; 3.6mmol)、EDCI (700mg; 3.6mmol)、およびDIPEA (850mL; 4.8mmol) から調製した。粗生成物は、2%アンモニアを含む、1%~7%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、822mg (96%)の純粋な生成物が得られ、これをジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として34が得られた; ^1H NMR (遊離塩基、 CDCl_3) δ 1.8 (br, s, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、2.8 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$)、3.8 (s, OCH_3)、6.1 (br, m, 1H, $-\text{CH}-$)、6.8~7.4 (複雑、9H、芳香族)。MS (FAB) m/z 352。元素分析 (C、H、N) $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ 。

【0579】

例75

【0580】

2-(3-インドリル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド; ADL-01-0054-5

【0581】

ADL-01-0054-5は、一般的なEDCI/DIPEAカップリング手順を介して、28 (500mg; 2.4mmol)、インドール-3-酢酸 (641mg; 3.6mmol)、HOBT (494mg; 3.6mmol)、EDCI (700mg; 3.6mmol)、およびDIPEA (637mL; 3.6mmol) から調製した。粗生成物は、1%~7%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、761mg (88%)の純粋な生成物が得られ、これをジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として35が得られた; ^1H NMR (HCl塩、 CD_3OD) δ 2.1 (br, s, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、2.8 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$)、6.3 (br, m, 1H, $-\text{CH}-$)、7.1~7.7 (複雑、9H、芳香族)。MS (FAB) m/z 361。元素分析 (C、H、N

) $C_{23} H_{27} N_3 O \cdot HCl \cdot 1.0 H_2 O$.

【0582】

例76

【0583】

2-(a,a,a-トリフルオロ-p-トリル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド; ADL-01-0058-6

【0584】

ADL-01-0058-6は、一般的なEDCI/DIPEAカップリング手順を介して、28(200mg; 0.9mmol)、(a,a,a-トリフルオロ-p-トリル)酢酸(239mg; 1.1mmol)、HOBT(157mg; 1.1mmol)、EDCI(223mg; 1.1mmol)、およびDIPEA(203mL; 1.1mmol)から調製した。粗生成物は、1%~2%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、354mg(93%)の純粋な生成物が得られ、これをジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として36が得られた; 1H NMR(HCl塩、 $CDCl_3$) δ 1.8(br, s, 4H, $-CH_2CH_2-$), 3.0(s, 3H, NCH_3), 6.4(br, m, 1H, CH), 7.2~7.6(複雑, 9H, 芳香族)。MS(FAB) m/z 390。元素分析(C, H, N) $C_{22} H_{25} N_2 OF_3 \cdot HCl$ 。

【0585】

例77

【0586】

2-(2-ニトロ-a,a,a-トリフルオロ-p-トリル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド; ADL-01-0062-8

【0587】

ADL-01-0062-8は、一般的なEDCI/DIPEAカップリング手順を介して、28(500mg; 2.4mmol)、(2-ニトロ-a,a,a

ートリフルオロ-4-トリル) 酢酸 (728 mg; 2.9 mmol)、HOBT (395 mg; 2.9 mmol)、EDCI (559 mg; 2.9 mmol)、およびDIPEA (510 mL; 2.9 mmol) から調製した。粗生成物は、2%~10%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、786 mg (74%) の純粋な生成物が得られ、これをジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として37が得られた; ^1H NMR (HCl塩、 CDCl_3) δ 2.0 (br, s、4H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、2.9 (s、3H、 $-\text{NCH}_3$)、6.3 (br, m、1H、CH)、7.1~7.5 (複雑、4H、芳香族)、7.8~7.9 (br, m、2H、芳香族)、8.3~8.4 (br, s、2H、芳香族)。MS (FAB) m/z 435。元素分析 (C、H、N) $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_3\cdot\text{HCl}$ 。

【0588】

例78

【0589】

2-(1-[4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチルインドール)-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド; ADL-01-0078-4

【0590】

ADL-01-0078-4は、一般的なEDCI/DIPEAカップリング手順を介して、28 (100 mg; 0.4 mmol)、(1-[p-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチルインドール-3-酢酸 (189 mg; 0.5 mmol)、HOBT (73 mg; 0.5 mmol)、EDCI (101 mg; 0.5 mmol)、およびDIPEA (128 mL; 0.7 mmol) から調製した。粗生成物は、2%~5%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、200 mg (79%) の純粋な生成物が得られ、これをジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として38が得られた; ^1H NMR (HCl塩、 CDCl_3) δ 1.6~1.8 (br m、4H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、2.3 (b, s、3H

、 CH_3 ）、2.9 (br, s, $-\text{NCH}_3$)、3.8 (br, s, 3H, $-\text{OCH}_3$)、6.7 (br, m, 1H, $-\text{CH}$)、7.1~7.6 (複雑、12H、芳香族)。MS (FAB) m/z 509。元素分析 (C, H, N) $\text{C}_{32} \text{H}_{35} \text{N}_3 \text{O}_3 \cdot \text{Cl} \cdot \text{HCl}$ 。

【0591】

例79

【0592】

2-(4-ニトロフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド; ADL-01-0079-2

【0593】

ADL-01-0079-2は、一般的なEDCI/DIPEAカップリング手順を介して、28 (1.5g; 7.3mmol)、4-ニトロフェニル酢酸 (2.0g; 11.0mmol)、HOBT (1.4g; 11.0mmol)、EDCI (2.1g; 11.0mmol)、およびDIPEA (2.5mL; 14.6mmol) から調製した。粗生成物は、1%~5%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、2.5g (93%) の純粋な生成物が得られ、これをジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として39が得られた; ^1H NMR (HCl塩、 CDCl_3) δ 1.6 (br, m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、2.8 (br, s, 3H, $-\text{NCH}_3$)、6.4 (br, m, 1H, $-\text{CH}$)、7.1~7.5 (複雑、7H、芳香族)、8.0 (br, d, 2h、芳香族)。MS (FAB) m/z 367。元素分析 (C, H, N) $\text{C}_{21} \text{H}_{25} \text{N}_3 \text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ 。

【0594】

例80

【0595】

2-(3-ニトロフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド; ADL-01-0084-2

【0596】

ADL-01-0084-2は、一般的なEDCI/DIPEAカップリング

手順を介して、28 (1.5 g; 7.3 mmol)、3-ニトロフェニル酢酸 (2.0 g; 11.0 mmol)、HOBT (1.4 g; 11.0 mmol)、EDCI (2.1 g; 11.0 mmol)、およびDIPEA (2.5 mL; 14.6 mmol) から調製した。粗生成物は、2%アンモニアを含む、1%~5%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、2.6 g (100%)の純粋な生成物が得られ、これをジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として40が得られた; ^1H NMR (HCl塩、 CDCl_3) δ 2.0 (br, m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.9 (br, s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 6.3 (br, m, 1H, $-\text{CH}$), 7.2~7.6 (複雑, 6H, 芳香族), 7.8 (br, d, 1H, 芳香族), 8.1~8.2 (複雑, 2H, 芳香族)。MS (FAB) m/z 367。元素分析 (C, H, N) $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 。

【0597】

例81

【0598】

2-(2-ピリジル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド; ADL-01-0085-9

【0599】

ADL-01-0085-9は、一般的なEDCI/DIPEAカップリング手順を介して、28 (350 mg; 1.7 mmol)、2-ピリジル酢酸塩酸塩 (326 mg; 1.8 mmol)、HOBT (253 mg; 1.8 mmol)、EDCI (360 mg; 1.8 mmol)、およびDIPEA (644 mL; 3.7 mmol) から調製した。粗生成物は、2%アンモニアを含む、2%~5%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、400 mg (72%)の純粋な生成物が得られ、これをジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として41が得られた; ^1H NMR (遊離塩基、 CDCl_3) δ 1.7~1.9 (br, m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.8 (br, s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 6.0~6.2

(b r、m、1H、-CH)、7.1~7.8 (複雑、8H、芳香族)、8.5 (b r、d、1H、芳香族)。MS (FAB) m/z 323。元素分析 (C、H、N) $C_{20} H_{25} N_3 O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ 。

【0600】

例82

【0601】

2-(3-ピリジル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド; ADL-01-0100-6

【0602】

ADL-01-0100-6は、一般的なEDCI/DIPEAカップリング手順を介して、28 (120mg; 0.5mmol)、3-ピリジル酢酸塩酸塩 (110mg; 0.6mmol)、HOBT (85mg; 0.6mmol)、EDCI (120mg; 0.6mmol)、およびDIPEA (280mL; 1.5mmol) から調製した。粗生成物は、2%アンモニアを含む、1%~6%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、142mg (76%)の純粋な生成物が得られ、これをジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として42が得られた; 1H NMR (HCl塩、 $CDCl_3$) δ 2.1 (b r、m、4H、-CH₂-CH₂-)、2.9 (b r、s、3H、-NCH₃)、6.2~6.3 (b r、m、1H、-CH)、7.2~7.3 (複雑、5H、芳香族)、7.8~7.9 (b r、t、1H、芳香族)、8.6~8.9 (b r、m、1H、-CH)、7.2~7.3 (複雑、5H、芳香族)、7.8~7.9 (b r、t、1H、芳香族)、8.6~8.9 (複雑、3H、芳香族)。MS (FAB) m/z 323。元素分析 (C、H、N) $C_{20} H_{25} N_3 O \cdot 2HCl \cdot 1.25H_2O$ 。

【0603】

例83

【0604】

2-((+)-6-メトキシ-a-メチル-2-ナフタレン)-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド; ADL-01-01

10-5

【0605】

ADL-01-0110-5は、一般的なEDCI/DIPEAカップリング手順を介して、28 (200mg; 0.9mmol)、(+)-6-メトキシ-N-メチル-2-ナフタレン酢酸 (217mg; 1.0mmol)、HOBT (142mg; 1.0mmol)、EDCI (201mg; 1.0mmol)、およびDIPEA (256mL; 1.4mmol) から調製した。粗生成物は、2%アンモニアを含む、1%~2%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、130mg (33%)の純粋な生成物が得られ、これをジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として43が得られた; ¹H NMR (HCl塩, CDCl₃) δ 1.4 (d, 3H, -CH₃), 2.9 (br, s, -NCH₃), 3.9 (s, -OCH₃), 5.5 (br, m, 1H, -CH), 7.0~7.7 (複雑, 11H, 芳香族)。MS (FAB) m/z 416。元素分析 (C, H, N) C₂₇H₃₂N₂O₂·HCl·0.25H₂O。

【0606】

例84

【0607】

2-(a,a,a-トリフルオロ-3-トリル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド; ADL-01-0111-3

【0608】

ADL-01-0111-3は、一般的なEDCI/DIPEAカップリング手順を介して、28 (200mg; 0.9mmol)、(a,a,a-トリフルオロ-m-トリル)酢酸 (214mg; 1.0mmol)、HOBT (142mg; 1.0mmol)、EDCI (201mg; 1.0mmol)、およびDIPEA (256mL; 1.4mmol) から調製した。粗生成物は、2%~6%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、250mg (67%)の純粋な生成物が得られ、これをジエ

チルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として44が得られた；¹H NMR (HCl塩、CDCl₃) δ 2.0 (br, m, 4H, -CH₂CH₂-)、2.9 (br, s, 3H, -NCH₃)、6.4 (br, m, 1H)、7.1~7.7 (複雑、9H、芳香族)。MS (FAB) m/z 390。元素分析 (C、H、N) C₂₂ H₂₅ N₂ OF₃ · HCl。

【0609】

例85

【0610】

2-(4-ピリジル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド；ADL-01-0122-0

【0611】

ADL-01-0122-0は、一般的なEDCI/DIPEAカップリング手順を介して、28 (120mg；0.5mmol)、4-ピリジル酢酸塩酸塩 (150mg；0.8mmol)、HOBT (117mg；0.8mmol)、EDCI (166mg；0.8mmol)、およびDIPEA (202mL；1.1mmol) から調製した。粗生成物は、2%~5%の段階的勾配のMeOH：塩化メチレンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、172mg (92%) の純粋な生成物が得られ、これをジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として45が得られた；¹H NMR (HCl塩、CDCl₃) δ 2.1 (br, m, 4H, -CH₂CH₂-)、2.9 (br, s, 3H, -NCH₃)、6.3 (br, m, -CH)、7.2~7.3 (複雑、5H、芳香族)、7.8 (br, s, 2H、芳香族)、8.6 (br, s, 2H、芳香族)。MS (FAB) m/z 323。元素分析 (C、H、N) C₂₀ H₂₅ N₃ O_{1.5} HCl · 0.5H₂O。

【0612】

例86

【0613】

2-(a,a,a-トリフルオロ-2-トリル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド；ADL-01-01

23-8

【0614】

ADL-01-0123-8は、一般的なEDCI/DIPEAカップリング手順を介して、28 (200mg; 0.9mmol)、(a,a,a-トリフルオロ-m-トリル) 酢酸 (239mg; 1.1mmol)、HOBT (157mg; 1.1mmol)、EDCI (223mg; 1.1mmol)、およびDIPEA (203mL; 1.1mmol) から調製した。粗生成物は、2%アンモニアを含む、1%~4%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、339mg (82%) の純粋な生成物が得られ、これをジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として46が得られた; ¹H NMR (HCl塩、CDCl₃) δ 2.0 (br, m, 4H-CH₂CH₂-)、2.9 (br, s, -NCH₃)、6.3 (br, m, 1H, -CH)、7.1~7.7 (複雑、9H、芳香族)。MS (FAB) m/z 390。元素分析 (C、H、N) C₂₂ H₂₅ N₂ OF₃ · HCl。

【0615】

例87

【0616】

2-((S)-(+) -4-イソブチル-a-メチルフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド; ADL-01-0125-3

【0617】

ADL-01-0125-3は、一般的なEDCI/DIPEAカップリング手順を介して、28 (200mg; 0.9mmol)、(S)-(+) -4-イソブチル-a-メチルフェニル酢酸 (217mg; 1.0mmol)、HOBT (142mg; 1.0mmol)、EDCI (201mg; 1.0mmol)、およびDIPEA (256mL; 1.4mmol) から調製した。粗生成物は、2%アンモニアを含む、1%~2%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、240mg (66%) の純

粋な生成物が得られ、これをジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として47が得られた；¹H NMR (HCl塩、CDCl₃) δ 0.8 (d、6H、-(CH₃)₂)、1.4 (d、2H、-CH₃)、2.0 (br、m、-CH₂CH₂-)、2.3~2.4 (d、2H、-CH₂-)、2.9 (s、3H、-NCH₃)、5.6 (br、m、1H、-CH)、7.0 (br、q、4H、芳香族)、7.3 (br、s、5H、芳香族)。MS (FAB) m/z 392。元素分析 (C、H、N) C₂₆ H₃₆ N₂ O · HCl · 0.25 H₂O。

【0618】

例88

【0619】

2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド；ADL-01-0146-9

【0620】

ADL-01-0146-9は、一般的なEDCI/DIPEAカップリング手順を介して、28 (250mg；1.2mmol)、3,4,5-トリメトキシフェニル酢酸 (304mg；1.3mmol)、HOBT (181mg；1.3mmol)、EDCI (256mg；1.3mmol)、およびDIPEA (318mL；1.8mmol) から調製した。粗生成物は、2%アンモニアを含む、2%~5%の段階的勾配のMeOH：塩化メチレンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、500mg (100%) の純粋な生成物が得られ、これをジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として48が得られた；¹H NMR (遊離塩基、CDCl₃) δ 1.7 (br、m、4H、-CH₂CH₂-)、2.7 (s、3H、-NCH₃)、3.8 (d、9H、-OCH₃)、6.0~6.2 (br、m、1H、-CH)、6.4 (s、2H、芳香族)、7.1~7.3 (複雑、5H、芳香族)。MS (FAB) m/z 412。元素分析 (C、H、N) C₂₄ H₃₂ N₂ O₄ · HCl。

【0621】

例89

【0622】

2-(2-アミノフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド; ADL-01-0024-8

【0623】

ラネーニッケル (水中50%スラリー) を、55℃の31 (2.30g; 6.1mmol)、2.2mL (61.9mmol) のヒドラジン水和物および45mLの無水EtOHの混合物に加え、一定のガス発生を維持した。45分後、TLC (95:5の塩化メチレン:メタノール、2重量%アンモニア) により、全ての出発物質が消費されたことが示された。混合物をセライト詮を通してろ過し、多量の熱メタノールで濯いだ。ろ液を合わせ、真空中で濃縮すると、270mgのワックス状の固体が得られた。粗生成物を、2%アンモニアを含む、1%~8%の段階的勾配のメタノール:塩化メチレンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、2.01g (97%) の所望の生成物が得られた。純粋な生成物をジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として49 (ADL-01-0024-8) が得られた。¹H NMR (HCl塩、DMSO-d₆) δ 2.0 (br, m, 4H, -CH₂CH₂-)、2.9 (s, 3H, -NCH₃)、6.1 (br, m, 1H, -CH)、7.2 (複雑、9H、芳香族)。MS (FAB) m/z 321。元素分析 (C、H、N) C₂₁ H₂₇ N₃ O. 2HCl. 0.75H₂O。

【0624】

例90

【0625】

2-(2-N,N-ジメチルスルホンアミド-2-アミノフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド; ADL-01-0060-2

【0626】

49 (400mg; 1.1mmol) の50mL乾燥塩化メチレン溶液に、6mLの乾燥塩化メチレンに溶かした429mLのトリエチルアミンおよびMsC

1 (913 mL; 11.8 mmol) を加えた。暗赤色溶液を一晩攪拌した。TLC (95:5の塩化メチレン:メタノール、2重量%アンモニア) により、出発物質が消費されたことが示された。反応溶液を飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、層を分離した。水層を塩化メチレンで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、溶媒を真空で濃縮すると700 mgの暗褐色の残渣が得られた。粗生成物を、2%アンモニアを含む、2%~7%の段階的勾配のメタノール:塩化メチレンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、580 mg (97%) の所望の生成物が得られた。純粋な生成物を、ジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として50 (ADL-01-0060-2) が得られた。¹H NMR (HCl塩、DMSO-d₆) δ 2.0 (br, m, 4H, -CH₂CH₂-), 2.7 (br, s, 3H, -NCH₃), 3.5 (br, s, (-SO₂CH₃)₂), 6.2 (br, d, 1H, -CH), 7.2~7.5 (複雑, 9H, 芳香族)。MS (FAB) m/z 493。元素分析 (C, H, N) C₂₃ H₃₁ N₃ O₅ S₂ · HCl · 0.25 H₂O。

【0627】

例91

【0628】

2-(N-メチルスルホンアミド-2-アミノフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド; ADL-01-0075-0

【0629】

50 (500 mg; 1.0 mmol) の6 mLの2:1 MeOH:THF溶液に、4.0 mLの1.0M NaOHを加えた。溶液を20分間攪拌し、その後、TLC (95:5の塩化メチレン:メタノール、2重量%アンモニア) により、反応の完了が示される。反応を10% HClでクエンチし、水および食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空で濃縮すると、381 mgの褐色の固体が得られた。粗生成物を、2%アンモニアを含む、2%~4%の段階的勾配のメタノール:塩化メチレンを使用したフラッシュクロ

マトグラフィーにより精製すると、326mg (80%) の所望の生成物が得られた。純粋な生成物をジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、51 (ADL-01-0075-0) が得られた。¹H NMR (HCl塩、CDCl₃) δ 2.0 (br, m, 4H, -CH₂CH₂-)、2.9 (br, s, 3H, -NCH₃)、3.0 (s, 3H, -SO₂CH₃)、6.3 (br, m, 1H, -CH)、7.0~7.2 (複雑、8H、芳香族)、7.5 (br, d, 1H、芳香族)。MS (FAB) m/z 415。元素分析 (C、H、N) C₂₂H₂₉N₃O₃S · HCl · 0.25H₂O。

【0630】

例92

【0631】

2-(2-アミノ4,5-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド; ADL-01-0035-4

【0632】

32 (495mg; 1.0mmol) の25mLの無水EtOH溶液に、50mgの10%Pd/Cを加えた。混合物を10プサイの水素下のParr装置に配置した。1時間後、TLC (95:5の塩化メチレン:メタノール) により、出発物質のないことが示される。混合物をセライト詮を通してろ過し、水酸化アンモニウム水で塩基性とした。溶媒を真空で濃縮して残渣を得、これをEtOAcに溶かし、水で繰返し洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮すると、200mgの粗遊離塩基が得られた。粗生成物を、ジエチルエーテル中1.0M HClで処理し、真空オーブンで@80℃で一晩乾燥させると、HCl塩として120mg (30%) の52 (ADL-01-0035-4) が回収された。¹H NMR (HCl塩、CDCl₃) δ 1.6~1.7 (br, m, 4H, -CH₂CH₂-)、2.7 (s, 3H, -NCH₃)、5.9~6.1 (br, m, 1H, -CH)、7.1~7.2 (複雑、7H、芳香族)。MS (FAB) m/z 406。元素分析 (C、H、N) C₂₁H₂₅N₃OCl₂ · HCl · 1.5H₂O。

【0633】

例93

【0634】

2-(N,N-ジメチルスルホンアミド-2-アミノ-4,5-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド; ADL-01-0050-3

【0635】

223mg (0.54mmol) の52、0.5mL (6.4mmol) のMscI、2.0mL (14.3mmol) のトリエチルアミンおよび25mLの乾燥塩化メチレンを使用し50と同じ手順。粗生成物は、1%~3%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、150mg (49%) の純粋な生成物が得られ、これをジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として53 (ADL-01-0050-3) が得られた。¹H-NMR (HCl塩、CDCl₃) δ 2.0 (br, m, 4H, -CH₂CH₂-)、2.8 (s, 3H, -NCH₃)、3.3 (d, 6H, -(SO₂CH₃)₂)、6.2 (br, m, 1H, -CH)、7.0~7.1 (複雑、2H、芳香族)、7.3 (複雑、5H、芳香族)。MS (FAB) m/z 562。元素分析 (C、H、N) C₂₃ H₂₉ N₃ O₅ S₂ Cl₂ · HCl · 0.5H₂O。

【0636】

例94

【0637】

2-(2-アミノα,α,α-トリフルオロ-4-トリ)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド; ADL-01-0068-5

【0638】

50mLのEtOH中、710mg (1.6mmol) の37、0.5mL (16.3mmol) のヒドラジン水和物を使用し49と同じ手順。回収した生成物650mg (粗回収率98%) はさらに精製しなかった。少量の所望の生成物

を、ジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として54 (ADL-01-0068-5) が得られた。¹H NMR (HCl塩、CDCl₃) δ 2.0 (br, m, 4H, -CH₂CH₂-)、2.9 (br, s, 3H, -NCH₃)、6.3 (br, m, 1H, -CH)、7.2~7.5 (複雑、8H、芳香族)。MS (FAB) m/z 405。元素分析 (C、H、N) C₂₂H₂₆N₃OF₃ · 1.5HCl。

【0639】

例95

【0640】

2-(2-N,N-ジメチルスルホンアミド-2-アミノ-a,a,a-トリフルオロ-4-トリル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド; ADL-01-0069-3

【0641】

100mg (0.24mmol) の54、0.2mL (2.4mmol) のMsCl、0.8mL (6.3mmol) のトリエチルアミンおよび13mLの乾燥塩化メチレンを使用し50と同じ手順。粗生成物を、1%~5%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、110mg (80%) の所望の生成物が得られた。少量の化合物をジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として55 (ADL-01-0069-3) が得られた。¹H NMR (HCl塩、CDCl₃) δ 2.0 (br, m, 4H, -CH₂CH₂-)、2.9 (s, 3H, -NCH₃)、3.3 (d, 6H, -(SO₂CH₃)₂)、6.3 (br, m, 1H, -CH)、7.1~8.0 (複雑、8H、芳香族)。MS (FAB) m/z 497。元素分析 (C、H、N) C₂₄H₃₀N₃OF₃S₂ · HCl · 0.5H₂O。

【0642】

例96

【0643】

2-(N-メチルスルホンアミド-2-アミノ-a,a,a-トリフルオロ-4-トリル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エ

チル]アセトアミド; ADL-01-0077-6

【0644】

51mg (0.1mmol) の55、30mLの1.0M NaOHおよび19mLの2:1MeOH:THFを使用し51と同じ手順。粗生成物を、2%アンモニアを含む、1%~5%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、27mg (63%)の純粋な生成物が得られ、これをジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として56 (ADL-01-0077-6) が得られた。¹H NMR (HCl塩、CDCl₃) δ 2.0 (br, m, 4H, -CH₂CH₂-)、2.9 (br, s, 3H, -NCH₃)、3.3 (br, s, 3H, -SO₂CH₃)、7.1~7.3 (複雑、8H、芳香族)。MS (FAB) m/z 483。元素分析 (C、H、N) C₂₃ H₂₈ N₃ O₃ SF₃ · HCl · 0.25H₂O。

【0645】

例97

【0646】

2-(2-アミノフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド; ADL-01-0089-1

【0647】

70mLのEtOH中、2.6g (7.1mmol) の40、2.5mL (80.2mmol) のヒドラジン水和物を使用し49と同じ手順。回収した生成物1.8gを、2%アンモニアを含む、1%~9%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、1.1g (47%)の純粋な生成物が得られ、これをジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として57 (ADL-01-0089-1) が得られた。¹H NMR (遊離塩基、CDCl₃) δ 1.7~1.9 (br, m, 4H, -CH₂CH₂-)、2.7 (s, 3H, -NCH₃)、6.1 (br, m, 1H, -CH)、6.5~6.8 (複雑、3H、芳香族)、7.0 (m, 2H、芳香族)、7.3 (複雑、4H、芳香族)。MS (FAB) m/z 337。元素

分析 (C, H, N) $C_{21} H_{27} N_3 O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$.

【0648】

例98

【0649】

2-(4-アミノフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド; ADL-01-0103-0

【0650】

70mLのEtOH中、2.3g (6.3mmol)の39、2.4mL (75.4mmol)のヒドラジン水和物を使用し49と同じ手順。回収した生成物1.7gを、2%アンモニアを含む、2%~3%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、1.53g (73%)の純粋な生成物が得られた。少量の化合物をジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として58 (ADL-01-0103-0)が得られた。¹H NMR (遊離塩基、CDCl₃) δ 1.8 (br, m, 4H, -CH₂CH₂-)、2.7 (s, 3H, -NCH₃)、6.1 (br, m, 1H, -CH)、6.7 (m, 2H, 芳香族)、7.0 (d, 2H, 芳香族)、7.3 (複雑, 5H, 芳香族)。MS (FAB) m/z 337。元素分析 (C, H, N) $C_{21} H_{27} N_3 O \cdot 2HCl \cdot 0.75H_2O$.

【0651】

例99

【0652】

2-(N,N-ジメチルスルホンアミド-2-アミノフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド; ADL-01-0112-1

【0653】

500mg (1.5mmol)の57、1.1mL (14.8mmol)のMsCl、3.0mL (22.2mmol)のトリエチルアミンおよび8.0mLの乾燥塩化メチレンを使用し50と同じ手順。粗生成物を、2%アンモニアを含む、1%~4%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用したフラッシュク

ロマトグラフィーにより精製すると、308mg (42%) の純粋な生成物が得られた。少量の化合物をジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として59 (ADL-01-0112-1) が得られた。¹H NMR (遊離塩基、CDCl₃) δ 1.8 (br, m, 4H, -CH₂CH₂-)、2.8 (s, 3H, -NCH₃)、3.4 (s, 6H, (-SO₂CH₃)₂)、6.1 (br, m, 1H, -CH)、7.0~7.5 (複雑、9H、芳香族)。MS (FAB) m/z 493。元素分析 (C, H, N) C₂₃ H₃₁ N₃ O₅ S₂ · HCl。

【0654】

例100

【0655】

2-(N,N-ジメチルスルホンアミド-2-アミノフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド; ADL-01-0127-9

【0656】

400mg (1.2mmol) の58、0.55mL (7.1mmol) のMsCl、1.6mL (11.8mmol) のトリエチルアミンおよび12.0mLの乾燥塩化メチレンを使用し50と同じ手順。粗生成物を、2%アンモニアを含む、2%~5%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、395mg (68%) の純粋な生成物が得られた。化合物をジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として60 (ADL-01-0127-9) が得られた。¹H NMR (遊離塩基、CDCl₃) δ 1.8 (br, m, 4H, -CH₂CH₂-)、2.8 (s, 3H, -NCH₃)、3.4 (s, 6H, (-SO₂CH₃)₂)、6.1 (br, m, 1H, -CH)、7.0~7.5 (複雑、9H、芳香族)。MS (FAB) m/z 493。元素分析 (C, H, N) C₂₃ H₃₁ N₃ O₅ S₂ · HCl · 0.25H₂O。

【0657】

例101

【0658】

2-(2-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド; ADL-01-0061-0

【0659】

-78℃の34 (700mg; 1.8mmol) の10mL乾燥塩化メチレン溶液に、10.8mL (10.8mmol; BBr₃ の塩化メチレン中1.0M溶液) を15分間かけて加えた。反応混合物を室温まで加温し、一晚攪拌した。TLC (95:5塩化メチレン:MeOH、2重量%アンモニア) により、出発物質はないことが示された。反応は、0℃のMeOHの添加によりクエンチした。30分後、3N HClを加え、混合物を30分間攪拌した(白色の沈降物が見られた)。混合物を飽和重炭酸で中性とし、塩化メチレン(3×100mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮すると、610mgの粗生成物が得られた。粗生成物を、2%~3%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、500mg (82%) の純粋な生成物が得られた。生成物をジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として61 (ADL-01-0061-0) が得られた。¹H NMR (遊離塩基、CDCl₃) δ 1.7 (br, m, 4H, -CH₂CH₂-)、2.9 (s, 3H, -NCH₃)、6.1 (br, m, 1H, -CH)、6.8~7.4 (複雑、9H、芳香族)。MS (FAB) m/z 338。元素分析 (C、H、N) C₂₁ H₂₆ N₂ O₂ · HCl · 0.5H₂O。

【0660】

例102

【0661】

N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-((3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エチル]-3,4,5-トリメトキシフェニルアセトアミドHCl (A)

ADL-01-140-2

【0662】

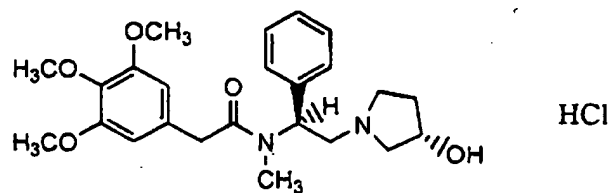
3,4,5-トリメトキシフェニル酢酸 (1.0 g、4.43 mmol) の 10 mL CH_2Cl_2 溶液に、窒素雰囲気下で、ピリジン (0.12 g、1.5 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (ヒューニツヒ塩基) (0.57 g、4.43 mmol) を加えた。反応混合物を 0℃ まで冷却し、DCC (1.37 g、6.65 mmol) を一度に加えた。反応混合物をこの温度で攪拌し、ジアミン (0.65 g、3.0 mmol) の 10 mL CH_2Cl_2 溶液を加え、室温まで加温しながら 20 時間攪拌し続けた。反応混合物を NaHCO_3 の飽和水溶液に注ぎ、混合物を 30 分間攪拌した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を除去した後、生成物をシリカゲルカラムで精製した [溶媒系: CHCl_3 : CH_3OH : 28% NH_4OH (98:2:2)]。遊離塩基を、1 M エーテル HCl から塩酸塩に変換し、 CH_2Cl_2 : Et_2O (1:1) から再結晶すると、明るいピンク色の固体として HCl 0.64 g (46%) が得られた; 融点 230~232℃; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 2.20 (m, 4H)、2.85 (s, 3H)、3.00~4.30 (m, 5H)、3.70 (ms, 9H)、4.50 (m, 2H)、5.30 (d, $J=15.0\text{ Hz}$, 1H)、6.50 (m, 3H)、7.28 (m, 5H)。元素分析、 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ の計算値: C、61.40; H、7.19; N、5.97。実測値: C、61.36; H、6.84; 8.96; N、5.91。

【0663】

化合物の構造は、以下に示す。

【0664】

【化63】

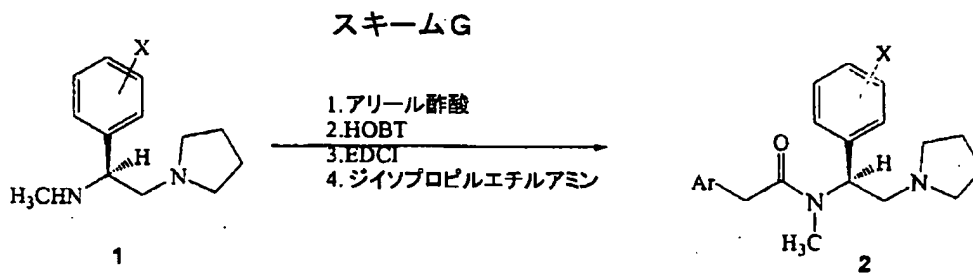


【0665】

式I I I Aの3 aから3 d d dの化合物の調製は、スキームG、H、I、J、K、L、M、およびNに従って実施する。

【0666】

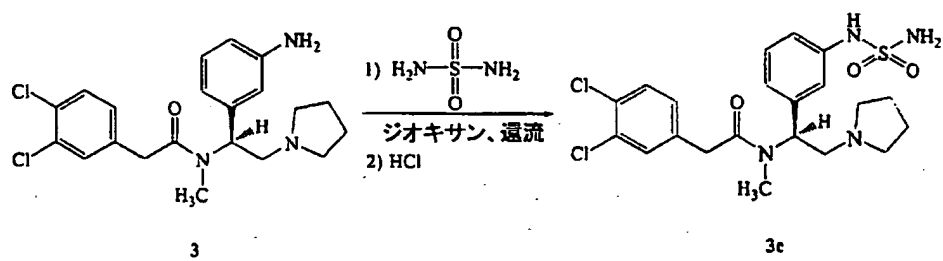
【化64】



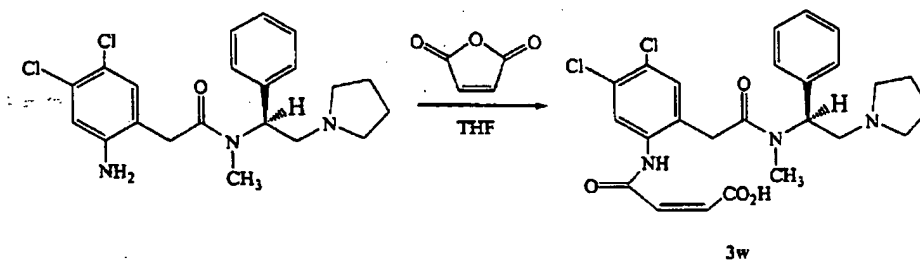
【0667】

【化65】

スキーム H

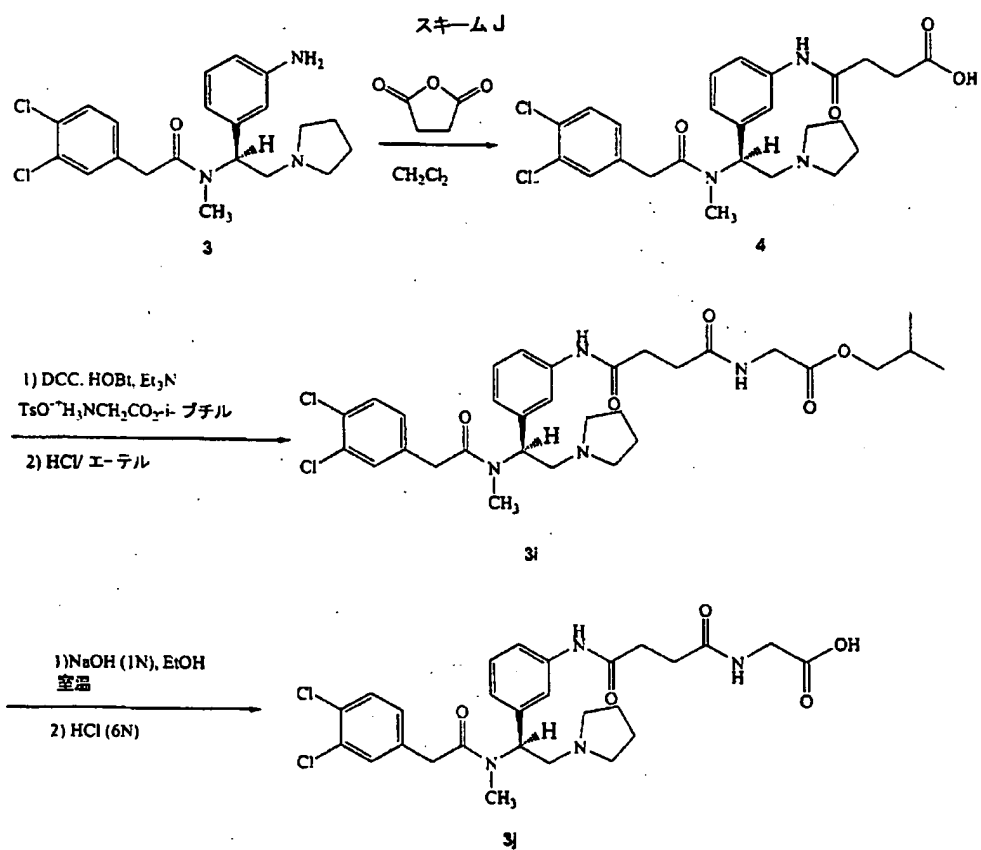


スキーム I



【0668】

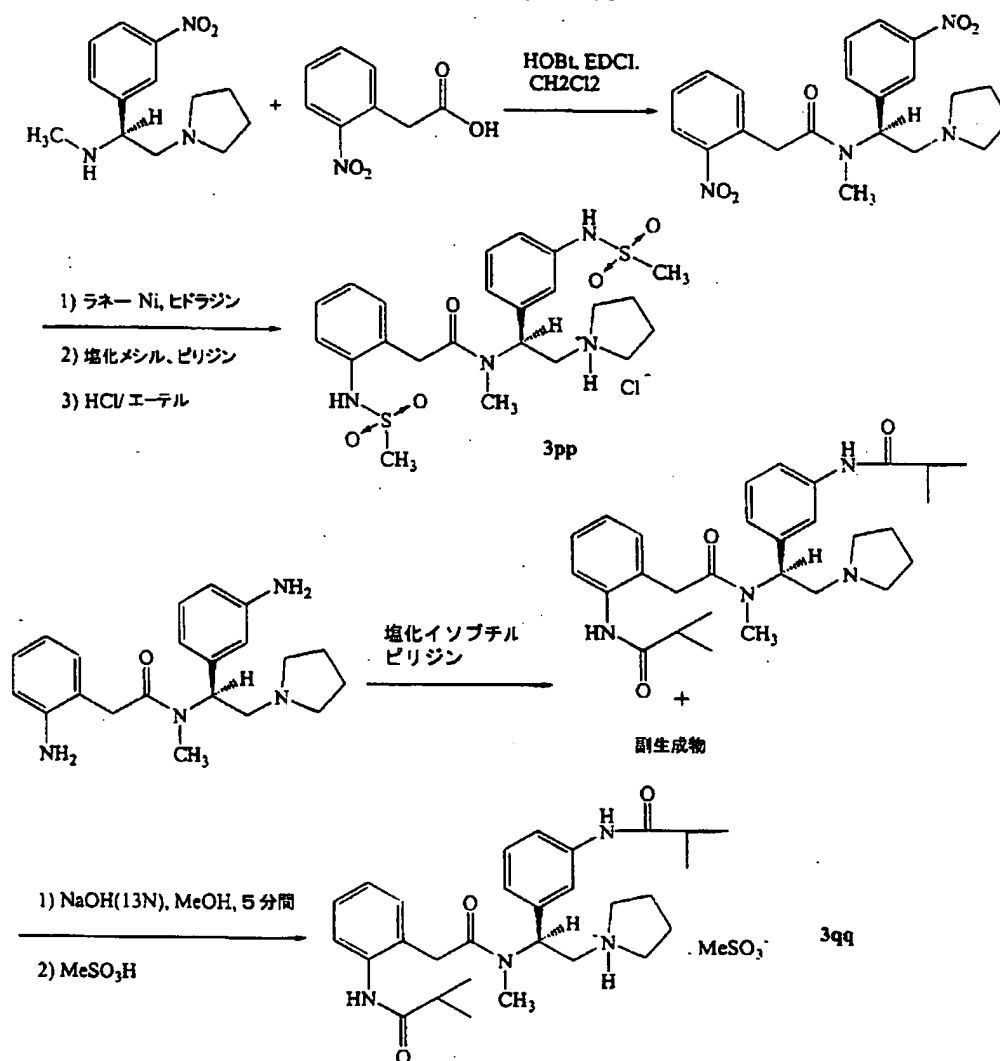
【化66】



【0669】

【化67】

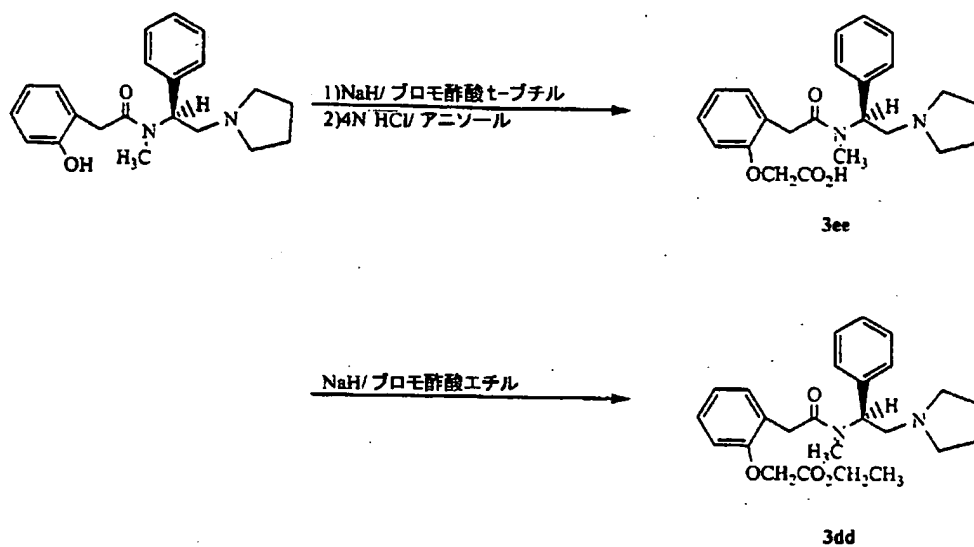
スキーム K



【0670】

【化68】

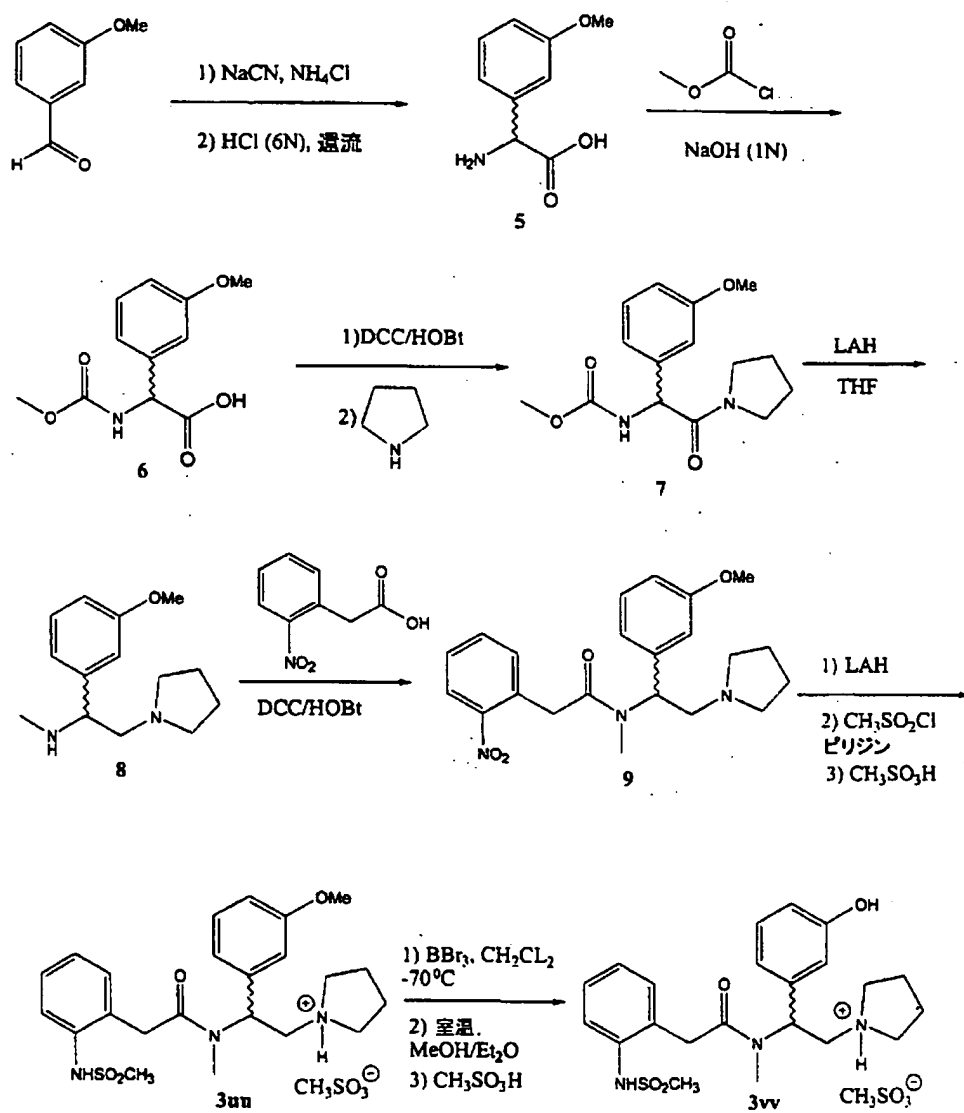
スキームL



【0671】

【化69】

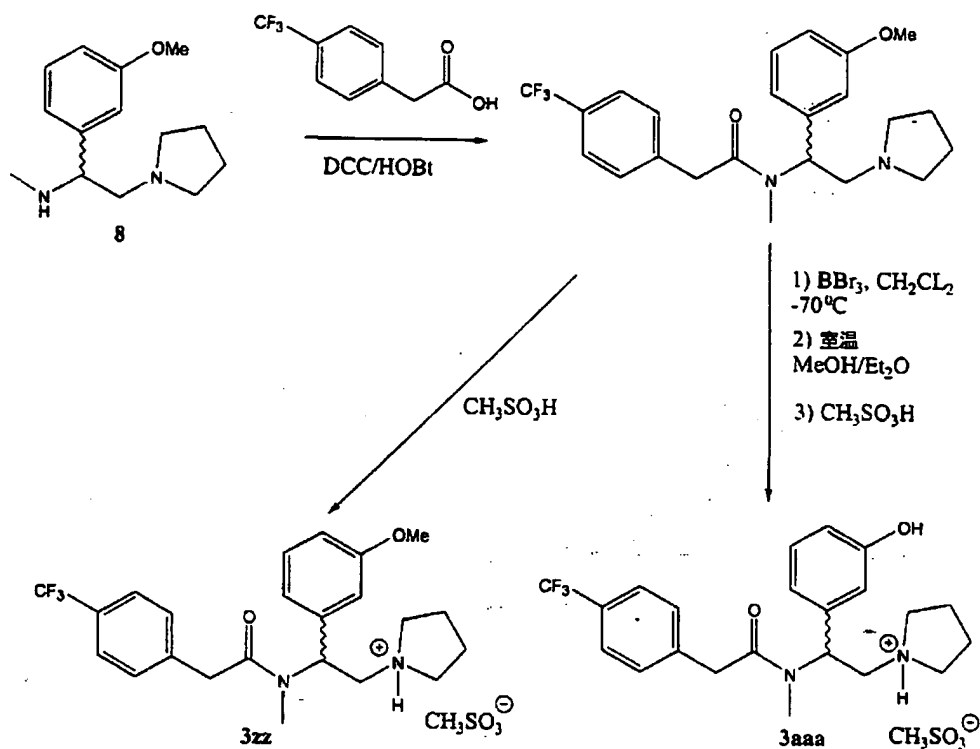
スキームM



【0672】

【化70】

スキーム N



【0673】

例 (3a)

【0674】

2-(2-N-メチルスルホンアミド-4,5-ジクロロフェニル-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド塩酸塩

【0675】

2-(N,N-ジメチルスルホンアミド-2-アミノ-4,5-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド (調製についてはUSP 5,688,955参照) 130mg; 0.22mmolを、3rrの調製に記載のように、3.0mLの2:1 MeOH:THF中の10M NaOH 0.2mlで処理した。粗生成物を、2%アンモニアを含む、2%~4%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用した

フラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、100mg (95%) の所望の生成物が得られ、これを1.0M HClで処理すると、黄褐色の固体として3aが得られた。融点140~142℃; ¹H NMR (HCl塩、DMSO-d₆) δ 2.0 (br s, 4H, -CH₂CH₂-), 2.8 (s, 3H, NCH₃), 3.1 (s, 3H, SO₂CH₃), 3.6~3.8 (m, 2H), 4.0~4.3 (q, 2H), 6.0~6.2 (dd, 1H), 7.2~7.6 (複雑, 5H, 芳香族), 7.7~7.9 (d, 2H), 9.5 (s, NH)。MS (FAB) m/z 483。元素分析 (C, H, N) C₂₂H₂₉N₃O₃Cl₂SHCl. 0.25H₂Oの計算値: C, 50.73; H, 5.42; N, 8.07。実測値: C, 49.32; H, 5.52; N, 7.58。

【0676】

例 (3b)

【0677】

N-[(4-トリフルオロメチルフェニル)-N-メチル-N-[[1S]-1-フェニル-2-[1-ピロリジニル]]エチル]アセトアミド]グリシン塩酸塩

【0678】

ブromo酢酸 (0.75g, 5.42mmol) の無水CH₃CN (20mL) 攪拌溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.41g, 11.0mmol) を窒素雰囲気下で加えた。2-(2-アミノ-4-トリフルオロメチルフェニル)-N-メチル-N-[[1S]-1-フェニル-2-[1-ピロリジニル]]エチル]アセトアミド¹ (2.0g, 4.93mmol) の無水CH₃CN (10mL) 溶液を反応混合物に加えた後、6日間70℃に加熱した。反応混合物のTLC [溶媒系: CH₂Cl₂:CH₃OH:28%NH₄OH (95:5:2)] により、依然としていくらかの出発物質が存在することが示された。反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を蒸発乾固した。残渣をCH₂Cl₂と水の間に分配し、有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発乾固すると、粗混合物が得られた。残渣をアセトンおよびアセトニトリル (1:1) から結晶化すると、白色固体として所望の化合物0.6gが得られ、これは少量の出発物質を依然として含んでいた。

【0679】

生成物3bを、アセトン：水（9：1）の溶媒を使用してクロマトラン（前以てシリカを覆膜したプレート）上で最終的に精製し、アセトニトリルから再結晶すると、白色固体として生成物0.35g（15%）が得られた；融点228～230℃（分解）；MS（FAB） m/z 464（M+1）； ^1H NMR（200MHz、DMSO- d_6 ） δ 2.16（m、4H）、2.88（s、3H）、3.47～4.00（m、9H）、4.50（m、1H）、4.95（m、1H）、6.34（d、 $J=9.0\text{Hz}$ 、1H）、6.82（d、 $J=8.0\text{Hz}$ 、1H）、7.02（s、1H）、7.18（d、 $J=7.7\text{Hz}$ 、1H）、7.55（m、5H）。元素分析、 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ の計算値：C、61.59；H、6.14；N、8.98。実測値：C、61.54；H、6.10；N、9.36。

【0680】

参考文献

1. 米国特許第5,688,955号（1997）。

【0681】

例3c

【0682】

2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(1R,S)-1-(3-スルファミドフェニル)-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド塩酸塩

【0683】

化合物1¹（203mg、0.5mmol）およびスルファミド（480mg、5mmol）のジオキサン（15ml）溶液を、4時間、油浴中で還流した。ジオキサンを除去した後、残渣を、NaOH（1N、50ml）とCHCl₃（50ml）の間に分配した。水層をCHCl₃（2×25ml）で抽出し、合わせた抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）させた。粗物質のシリカカラムクロマトグラフィーにより、純粋な生成物が得られ、これを、HCl／エーテルで塩酸塩に変換した（164mg、64%）。融点：198～200℃。スペクトルデータ： ^1H NMR（DMSO- d_6 ） δ 1.97（m、4H）、2.

8.0 (s, 3H)、3.12 (m, 2H)、3.52~3.66 (m, 3H)、
 3.72 (d, J=16.5 Hz, 1H)、4.01~4.10 (m, 2H)、
 6.04 (d, J=11.0 Hz, 1H)、6.88 (d, J=7.6 Hz, 1H)、
 6.99 (s, 1H)、7.17 (m, 1H)、7.29 (m, 1H)、
 7.55 (d, J=4.5 Hz, 1H)、9.10 (s, 1H)。Fab MS
 (MH⁺) : 485。元素分析、C₂₁ H₂₆ N₄ O₃ Cl₂ S・HClの計算
 値：C、48.33；H、5.21；N、10.74。実測値：C、48.31
 ；H、5.21；N、10.59。

【0684】

例3d

【0685】

2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-N-メチル-N-{[1S]-1-[3-
 [(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-2-[1-ピロリジニル]エチル]アセト
 アミド塩酸塩

【0686】

4-トリフルオロメチルフェニル酢酸を、文献¹に記載の方法に従って、(1S)-1-[2-(メチルアミノ)-2-(3-ニトロフェニル)-エチル]ピロリジンと縮合すると、中間体の3-ニトロ誘導体が95%の収率で得られた。¹ H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.68 (m, 4H)、2.35~3.30 (m, 6H)、2.71 (s, 3H)、3.85 (m, 2H)、6.20 (m, 1H)、7.49 (m, 7H)、8.10 (s, 1H)。ニトロ基を、文献に記載の方法(ラネーNi/ヒドラジン水和物)に従って、対応する3-アミノ誘導体にほぼ定量的収率で再度還元した。

【0687】

上記の3-アミノ化合物(2.9 g、7.15 mmol)のCH₂Cl₂ (30 mL)溶液に、トリエチルアミン(3.62 g、35.76 mmol)を加え、反応混合物を氷浴で冷却した。塩化メタンスルホニル(2.46 g、21.45 mmol)を、15分間かけて滴下して加え、氷浴を取り除いた。反応混合物を室温で72時間攪拌した。反応混合物を水の添加によりクエンチし、有機層を

分離し、水、飽和 NaHCO_3 、飽和塩溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒の除去により、泡状物として3-N-(ビス-メチルスルホンアミド)誘導体を得られ、これは以下の反応に直接使用した。

【0688】

上記の化合物(4.0g、7.12mmol)を、 $\text{CH}_3\text{OH}:\text{THF}$ (2:1、32mL)に溶かし、室温で攪拌した。水酸化ナトリウム(10M水溶液)(1.29g、32.26mmol)を加え、室温で20分間攪拌した[TLC、溶媒系: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}:28\%\text{NH}_4\text{OH}$ (95:5:2)]。反応混合物に、1N HClを添加して中和し、減圧下で蒸発乾固させた。残渣を酢酸エチルに再度溶かし、飽和 NaHCO_3 、飽和塩溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去すると、黄色の泡状物を得られ、これをシリカゲルカラム[溶媒系: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}:28\%\text{NH}_4\text{OH}$ (95:5:2)]で精製した。塩酸塩を、1MエーテルHClから調製し、2-プロパノール:エーテル(1:1)から再結晶すると、クリーム色の固体として3dが45%の収率で得られた:融点 $173\sim 175^\circ\text{C}$; ^1H NMR(200MHz、 CDCl_3) δ 1.65(m、4H)、2.30~3.15(m、6H)、2.67(s、3H)、2.86(s、3H)、3.80(m、2H)、6.05(m、1H)、7.00~7.25(m、4H)、7.35(d、 $J=8.2\text{Hz}$ 、2H)、7.50(d、 $J=8.0\text{Hz}$ 、2H)。元素分析、 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ の計算値:C、55.22;H、5.72;N、7.94。実測値:C、52.17;H、5.61;N、7.96。

【0689】

例3e

【0690】

2-(4-メタンスルホニルフェニル)-N-メチル-N-{[1S]-1-[3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-2-[1-ピロリジニル]エチル}アセトアミドメタンスルホン酸塩

【0691】

化合物は、3 dに記載の手順に従って、4-メチルスルホニルフェニル酢酸から調製した。メタンスルホン酸塩は、 CH_2Cl_2 : エーテルから再結晶すると、ベージュ色の固体として3 eが32%の収率で得られた；融点140~142℃； ^1H NMR (300MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.00 (m、4H)、2.40 (s、3H)、2.78 (s、3H)、2.97 (s、3H)、3.20 (s、3H)、3.40~4.10 (m、6H)、3.94 (d、 $J=5.5$ Hz、2H)、6.10 (m、1H)、7.00 (d、 $J=5.8$ Hz、1H)、7.15 (s、1H)、7.20 (t、 $J=6.0$ Hz、1H)、7.35 (t、 $J=5.5$ Hz、1H)、7.50 (d、 $J=12.5$ Hz、2H)、7.85 (d、 $J=12.0$ Hz、2H)。元素分析、 $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ の計算値：C、46.06；H、6.28；N、6.71。実測値：C、45.99；H、6.03；N、6.55。

【0692】

例3 f

【0693】

2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-{[1S]-1-[3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-2-[1-ピロリジニル]エチル}アセトアミド
塩酸塩

【0694】

2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-{[1S]-1-[3-(ビス-メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-2-[1-ピロリジニル]エチル}アセトアミド (1.8 g、3.2 mmol) を、 $\text{CH}_3\text{OH}:\text{THF}$ (2:1、90 mL) に溶かし、10M NaOH 溶液 (0.58 g、14.5 mmol) を加えた。反応をTLC [溶媒系： $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}:28\%\text{NH}_4\text{OH}$ (95:5:2)] により追跡し、3 dに記載のように後処理すると、泡状物として粗生成物が得られた。化合物をシリカゲルカラム [溶媒系： $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}:28\%\text{NH}_4\text{OH}$ (95:5:2)] で精製し、塩酸塩を、1M エーテルHClから調製した。塩を CH_2Cl_2 : エーテル (1:1) から再結晶すると、ベージュ色の固体として3 fが0.57 g (35%) 得られた；融点24

0~242℃。C₂₂ H₂₇ Cl₂ N₃ O₃ S. HCl. 0.25 H₂ Oの計算値：C、50.29；H、5.47；N、8.00。実測値：C、50.63；H、5.26；N、7.66。

【0695】

例3g

【0696】

2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-[3-(ジエチルホスホリル)アミノ]フェニル]-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド塩酸塩

【0697】

2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-{[1S]-1-(3-アミノフェニル)-2-[1-ピロリジニル]エチル}-アセトアミド¹ (0.411g、1.011mmol)を、無水THF (8mL)に溶かし、氷浴中で窒素雰囲気下で冷却した。ジイソプロピルエチルアミン (1.06mL、6.07mmol)を加え、次いでジエチルクロホスフェート (0.58mL、4.045mmol)を加えた。反応混合物を室温で48時間攪拌し、水の添加によりクエンチし、蒸発乾固した。残渣をCH₂Cl₂と飽和NaHCO₃溶液の間に分配させた。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させると、粗生成物が得られた。化合物をシリカゲルカラム [溶媒系：CH₂Cl₂：CH₃OH：28%NH₄OH (99：1：2)]で精製し、1MエーテルHClで塩酸塩に変換すると、3gが0.44g (81%)得られた；融点140~142℃；¹H NMR (200MHz、DMSO-d₆) δ 1.18 (t、J=8.0Hz、3H)、1.95 (m、4H)、2.77 (s、3H)、3.00~4.20 (m、12H)、6.05 (m、1H)、6.75 (d、J=8.0Hz、1H)、6.88 (s、1H)、7.00 (d、J=7.5Hz、1H)、7.25 (m、2H)、7.53 (m、2H)、8.05 (d、J=8.6Hz、1H)。元素分析、C₂₅ H₃₄ Cl₂ N₃ O₄ P. HCl. 0.5 H₂ Oの計算値：C、51.07；H、6.17；N、7.15。実測値：C、50.91；H、5.93；N、6.97。

【0698】

例3h

【0699】

2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-[3-[(4-オキソブテノエート)]アミノ]フェニル)-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド

【0700】

2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-(3-アミノフェニル)-2-[1-ピロリジニル]エチル]-アセトアミド¹ (0.0347 g, 0.855 mmol) を、窒素雰囲気下で無水THF (8 mL) に溶かし、無水マレイン酸 (0.084 g, 0.855 mmol) の無水THF (1 mL) 溶液を室温で加えた。反応混合物をこの温度で24時間攪拌し、得られた固体をろ過し、THFおよび水で洗浄した。固体を真空下で乾燥すると、3h (0.274 g, 63%) が得られた；融点174~176℃；MS 504 (m/z)；¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 1.79 (m, 4H)、2.72 (s, 3H)、2.85~3.85 (m, 6H)、5.95 (m, 1H)、6.10 (m, 1H)、6.25 (m, 1H)、6.95 (d, J=8.0 Hz, 1H)、7.28 (m, 2H)、7.55 (m, 4H)。元素分析、C₂₅H₂₇Cl₂N₃O₄ 0.25 H₂Oの計算値：C、59.00；H、5.45；N、8.26。実測値：C、58.69；H、5.18；N、8.01。

【0701】

例3i

【0702】

2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-[3-(3-((イソブトキシカルボニル)-メチル)アミノカルボニル)プロピオンアミド]フェニル]-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド塩酸塩

【0703】

0℃の化合物1 (222 mg, 0.546 mmol) のCH₂Cl₂ (10 mL) 溶液を、無水コハク酸 (82 mg, 0.819 mmol) で処理した。この

混合物を室温まで加温し、18時間攪拌した。溶媒を回転蒸発により除去し、残渣を酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶した(249mg、89%)。上記化合物(246mg、0.486mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(98mg、0.729mmol)、および2-メチルプロピルグリシンのp-トルエンスルホン酸塩(221mg、0.729mmol)の混合物のTHF(5ml)溶液を、Et₃N(0.102ml、0.729mmol)で処理し、次いで、ジシクロヘキシルカルボジイミド(150mg、0.729mmol)のTHF(2ml)溶液で処理した。混合物を48時間室温で攪拌し、氷浴で冷却し、ろ過した。ろ液を濃縮し、酢酸エチルに溶かし、溶液をNaHCO₃水(飽和)、水、食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させた。濃縮後、残渣を、シリカゲルカラムを通してCH₂Cl₂中2%MeOH(2%アンモニア)で溶出した。216mgの所望の生成物が得られ(72%)、一部の生成物を塩酸塩に変換した(化合物3i、67mg)。融点:85℃(分解)。スペクトルデータ: ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 0.86(d、J=6.7Hz、6H)、1.84(m、1H)、1.97(m、4H)、2.40~2.50(m、4H)、2.77(s、3H)、3.14(m、1H)、3.47~3.70(m、3H)、3.75~3.83(m、5H)、3.98~4.14(m、2H)、6.06(d、J=10.0Hz、1H)、6.93(d、J=7.7Hz、1H)、7.30(m、2H)、7.50~7.57(m、4H)、8.37(bs、1H)。Fab MS(MH⁺):485。元素分析、C₃₁H₄₀N₄O₅Cl₂・HCl・1.2H₂Oの計算値:C、54.94;H、6.46;N、8.27。実測値:C、54.94;H、6.43;N、8.28。

【0704】

例3j

【0705】

2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-{(1R,S)-1-[3-(3-(((ヒドロキシカルボニル)-メチル)アミノカルボニル)プロピオンアミド)フェニル]-2-(1-ピロリジニル)エチル}アセトアミド塩酸塩

【0706】

化合物3 i (144 mg、0.233 mmol) のエタノール (3 ml) および水 (1 ml) 溶液を、氷浴中で冷却し、NaOH (1 N、0.7 ml) でゆっくりと処理した。室温で1時間攪拌した後、溶液を6 N HCl でpH=5に調整した。混合物を2時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣を逆相TLCプレートにより分離すると、最終生成物 (114 mg、80%) が得られた。融点158℃ (分解)。スペクトルデータ：¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.65 (bs、4H)、2.40~2.64 (m、4H)、2.70 (s、3H)、3.11 (m、2H)、3.33 (m、2H)、3.71 (m、3H)、3.86 (d、J=16.0 Hz、1H)、5.81 (dd、J=9.9、4.9 Hz、1H)、6.94 (d、J=8.1 Hz、1H)、7.23 (t、J=7.8 Hz、1H)、7.48~7.56 (m、4H)、8.17 (bs、1H)、9.95 (s、1H)。Fab MS (MH⁺) : 563。元素分析、C₂₇ H₃₂ N₄ O₅ Cl₂ · HCl · 0.75 H₂O の計算値：C、52.79；H、5.68；N、9.12。実測値：C、52.83；H、5.92；N、9.10。

【0707】

例3 k

【0708】

2-[(2-N-フェニルスルホンアミド)-フェニル]-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミドメタンスルホン酸塩

【0709】

2-(2-アミノフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド (調製についてはUSP 5,688,955 参照) の1.2 g (3.55 mmol) を、0℃の30 mLの乾燥CH₂Cl₂ 中で攪拌した。トリエチルアミン (0.5 mL；3.55 mmol) および塩化ベンゼンスルホン (0.45 mL；3.55 mmol) の10 mL乾燥CH₂Cl₂ 溶液を加えた。添加後、反応溶液を室温まで加温し、一晩攪拌した。TLC (90：10の塩化メチレン：メタノール、2重量%アンモニア) により、

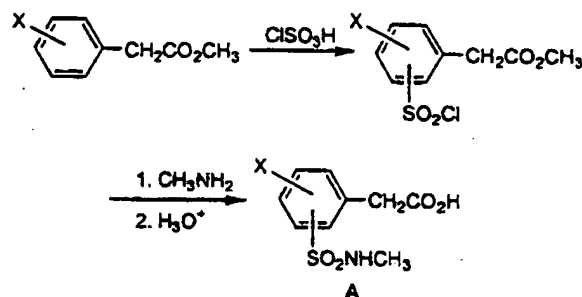
反応の完了が示された。0.22 mL (1.7 mmol) のクロリドおよび0.25 mL (1.7 mmol) の塩基を0℃で加えた。溶液を、完了するまで、24時間室温で攪拌した。反応を、飽和重碳酸ナトリウムでクエンチし、層を分離した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、ろ過し、真空で濃縮すると、1.9 g の粗生成物が得られ、これを2%~7%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレン、2重量%アンモニアを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、1.2 g のビスアルキル化生成物が得られ、これを3 r rと同じ調製を使用して加水分解すると、900 mg (53%) の所望の生成物が得られ、これを1.0等量のメタンスルホン酸で処理すると、黄褐色の固体として3 kが得られた。融点205~207℃; ^1H NMR (メシレート塩、 CDCl_3) δ 1.8 (br m, 1H)、2.1 (br d, 2H)、2.2 (br t, 2H)、2.8 (s, 3H, NCH_3)、3.1 (t, 1H)、4.0~4.3 (d, 2H)、6.2 (dd, 1H)、7.0 (d, 2H)、7.1 (m, 2H)、7.30 (複雑、5H、芳香族)、7.4 (d, 1H)、7.5 (d, 1H)、7.9 (d, 2H)、9.0 (s, 1H)、10.3 (br, NH)。MS (FAB) m/z 477。元素分析 (C、H、N) $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3\text{SCH}_3\text{SO}_3\text{H}$ の計算値: C、58.62; H、6.15; N、7.32。実測値: C、58.66; H、6.20; N、7.27。

【0710】

フェニル酢酸のN-メチルスルファモイル誘導体の調製の一般的な手順

【0711】

【化71】



【0712】

無水条件下で氷冷クロロスルホン酸（43.82g、0.376mol）の攪拌溶液に、フェニル酢酸メチル（6.23g、0.042mol）を滴下して加えた。添加が完了すれば、次いで反応混合物を室温で攪拌し、反応の進行を、TLC〔溶媒：ヘキサン：酢酸エチル（4：1）〕によりモニタリングした〔この場合、反応は30分で完了したが、芳香環の置換（X=H）に応じて、反応は、室温で12～72時間かかり得る〕。次いで、反応混合物を注意して氷水に注ぎ、生成物を数回エーテルで抽出した。合わせたエーテル溶液を水、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下でエーテルを除去すると、2-および4-クロロスルホニル化合物（63～85%収率）が得られ（クロロスルホン化は、X基の直接的な効果にも依存する）、これを次の反応に直接使用した。

【0713】

窒素雰囲気下で0℃のメチルアミン（19.5ml、THF中2M、0.039mol）の攪拌溶液に、上記のクロロスルホニル誘導体（3.25g、0.013mol）の無水THF（10mL）溶液を加えた。反応混合物をこの温度で15分間および室温で1～4時間攪拌し、この時点までにTLC〔溶媒：ヘキサン：酢酸エチル（4：1）〕により、出発物質は存在していないことが示された。溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチルと水の間に分配した。有機層を分離し、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固すると、メチルスルホンアミド誘導体（90～96%収率）が得られた。ほとんどの場合に

において、この生成物は、次の段階に進行するに十分な程純粋であり、そうでなければエステルの加水分解前にシリカゲルカラムで精製した。

【0714】

メチルスルホンアミドエステル (3.0 g、12.34 mmol) を、3 N HCl 水に懸濁し、24 時間攪拌しながら加熱還流した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を CH_2Cl_2 に再度溶かし、ろ過し、濃縮して少量とした。エーテルまたはヘキサンの添加により、化合物 A が 80~95% の収率で得られ、これらの酸は、縮合反応に使用した。

【0715】

例 31

【0716】

2-[3-(N-メチルスルファモイル)-4-クロロフェニル]-N-メチル-N-[[1S]-1-フェニル-2-[1-ピロリジニル]エチル]アセトアミド塩酸塩

【0717】

3-(N-メチルスルファモイル)-4-クロロフェニル酢酸 (4-クロロフェニル酢酸から調製、1.58 g、6.0 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (20 mL) 溶液に、窒素雰囲気下で、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.81 g、6.0 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 15 分間攪拌し、次いで、氷浴で冷却し、1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.165 g、6.0 mmol) を加えた。攪拌を氷浴温度で 30 分間続け、次いで、(1S)-1-[(2-メチルアミノ-2-フェニル)エチル]ピロリジン (1.02 g、5.0 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液を加え、次いで、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.79 g、6.1 mmol) を加えた。反応混合物を 48 時間攪拌し続けた [TLC、溶媒系： CH_2Cl_2 ： CH_3OH ：28% NH_4OH (95：5：2)]。さらなる CH_2Cl_2 を添加した後、有機層を水、飽和重炭酸ナトリウム溶液、飽和塩溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去すると、粗生成物が得られ、これを 1 M エーテル HCl から塩酸塩に変換した。塩を、2-プロパノールから再結晶すると、オフホワイトの固体として 31 が 1.52 g (62%) 得ら

れた；285～287℃；¹H NMR (300MHz、DMSO-d₆) δ 2.01 (m、4H)、2.50 (d、J=4.5Hz、3H)、2.87 (s、3H)、3.17 (m、2H)、3.64 (m、3H)、3.90 (d、J=10.0Hz、1H)、4.14 (d、J=10.5Hz、2H)、6.20 (m、1H)、7.28～7.45 (m、4H)、7.55～7.65 (m、3H)、7.90 (d、J=3.5Hz、1H)。元素分析、C₂₂H₂₈ClN₃O₃S・HCl・0.75H₂Oの計算値：C、52.85；H、6.15；N、8.40。実測値：C、52.84；H、5.89；N、8.40。

【0718】

例3m

【0719】

2-(3-スルファモイル-4-クロロフェニル)-N-メチル-N-[[1S]-1-フェニル-2-[1-ピロリジニル]エチル]アセトアミドメタンスルホン酸塩

【0720】

上記の手順に従って3-スルホンアミド-4-クロロフェニル酢酸から調製し、遊離塩基を、メタンスルホン酸塩に変換した。2-プロパノールから再結晶すると、白色固体として3mが51%の収率で得られた；融点220～222℃；MS (FAB) 436 (M+1)；¹H NMR (300MHz、DMSO-d₆) δ 2.00 (m、4H)、2.36 (s、3H)、2.76 (s、3H)、3.20 (m、2H)、3.50～3.80 (m、4H)、3.94 (bs、2H)、6.15 (m、1H)、7.25 (d、J=6.0Hz、1H)、7.30～7.65 (m、6H)、7.88 (d、J=2.5Hz、1H)。元素分析、C₂₁H₂₆ClN₃O₃S・CH₃SO₃Hの計算値：C、49.66；H、5.68；N、7.90。実測値：C、49.69；H、5.63；N、7.78。

【0721】

例3n

【0722】

2-(3-スルファモイル-4-クロロフェニル)-N-メチル-N-[[1S]-1-[3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-2-[1-ピロリジニル]エチル]アセトアミドメタンスルホン酸塩

【0723】

(S)-1-[2-(メチルアミノ)-2-(3-ニトロフェニル)エチル]ピロリジンを、記載の一般的な手順に従って、3-スルホンアミド-4-クロロフェニル酢酸と83%の収率で縮合した。3-ニトロ基の触媒的還元は、PtO₂を用いて実施され、3-アミノ中間体を与えた。3-アミノ基のビス-メシル化、次いで、3dに記載のような選択的なメシル基の1つの除去により、所望の化合物が28%の収率で得られた。メタンスルホン酸塩は、71%収率で調製され3nを与えた；融点170~173℃；MS (FAB) 543 (M+1)；¹H NMR (300MHz、DMSO-d₆) δ 1.98 (m、4H)、2.35 (s、3H)、2.44 (d、J=5.0Hz、3H)、2.77 (s、3H)、2.98 (s、3H)、3.10~4.15 (m、6H)、3.90 (d、J=8.0Hz、2H)、6.20 (m、1H)、7.00~7.75 (m、6H)、7.90 (d、J=2.0Hz、1H)。元素分析、C₂₃H₃₁ClN₄O₅S₂・CH₃SO₃H・0.5H₂Oの計算値：C、44.47；H、5.60；N、8.64。実測値：C、44.26；H、5.53；N、8.45。

【0724】

例3o

【0725】

2-[3-(N-メチルスルファモイル)-4-フルオロフェニル]-N-メチル-N-[[1S]-1-フェニル-2-[1-ピロリジニル]エチル]アセトアミド塩酸塩

【0726】

上記の手順に従って3-メチルスルホンアミド-4-フルオロフェニル酢酸から調製すると、白色固体として3oが85%の収率で得られた；融点278~280℃；¹H NMR (遊離塩基、200MHz、CDCl₃) δ 1.73 (m、4H)、2.61 (bs、3H)、2.68 (s、3H)、2.90~3.2

0 (m, 2H)、3. 55~3. 90 (m, 3H)、4. 75 (b, 1H)、6. 05 (m, 1H)、7. 05~7. 60 (m, 7H)、7. 72 (bd, 1H)。元素分析、 $C_{22}H_{28}FN_3O_3S \cdot HCl$ の計算値：C、56. 22；H、6. 22；N、8. 94。実測値：C、56. 22；H、6. 24；N、8. 86。

【0727】

例3 pおよび3 r

【0728】

2-[2 & 4-(N-メチルスルファモイル)-フェニル]-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-[1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド塩酸塩

【0729】

化合物3 pおよび3 rは、一般的なEDCI/DIPEAカップリング手順を使用して、(1S)-N-メチル-2-ピロリジノ-1-フェネチルアミン (1. 3 g；6. 34 mmol)、2および4置換逆スルファミド酸混合物 (1. 6 g；6. 98 mmol)、HOBT (943 mg；6. 9 mmol)、EDCI (1. 33 g；6. 98 mmol)、およびDIPEA (1. 32 mL；7. 60 mmol) から調製した。24時間後、TLC (2%アンモニアを含む、95：5の塩化メチレン：メタノール) により、反応の完了が示される。標準的な後処理の後、粗生成物を、2%アンモニアを含む、2%~10%の段階的勾配のMeOH：塩化メチレンを使用して精製すると、2および4置換スルファミド生成物の混合物1. 6 gが得られた。混合物を、クロマトランで、2%アンモニアを含む、1%~2%の段階的勾配のMeOH：塩化メチレンを使用して分離すると、14 mg (0. 5%) の2-置換化合物3 pおよび20 mg (0. 7%) の4-置換化合物3 rが得られ、これはジエチルエーテル中1. 0M HClでHCl塩に変換した。 1H NMR (HCl塩、 $CDCl_3$) δ 1. 7 (br s, 4H, $-CH_2CH_2-$)、2. 4~2. 6 (m, 2H)、2. 6 (d, 3H, $NHCH_3$)、2. 8 (s, 3H, NCH_3)、3. 0~3. 3 (t, 2H)、3. 8 (d, 2H)、6. 0~6. 2 (dd, 1H)、7. 2~7. 4 (複雑、5H、芳香族)、7. 5~7. 7 (m, 2H)、7. 8 (s, 2H)。MS (F

AB) m/z 415。

【0730】

例3q

【0731】

3-(N-メチルスルファモイル)-フェニル-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド塩酸塩

【0732】

化合物3qは、USP5,885,955に記載のHOBT/EDCIカップリング手順を使用して、3-SO₂NHCH₃ フェニル酢酸 (A) 2.23g; 9.73mmol、(1S)-N-メチル-2-ピロリジノ-1-フェニルエチルアミン (1.90g; 9.26mmol)、HOBT (1.31g; 9.73mmol)、EDCI (1.85g; 9.73mmol) およびDIPEA (3.38mL; 19.46mmol) を用いて調製した。粗生成物は、2%アンモニアを含む、2%~8%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、1.40g (40%) の所望の生成物が得られ、これをジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として3qが得られた。融点>250℃ (分解); ¹H NMR (HCl塩、3滴のCD₃ODを含むCDCl₃) δ 2.0~2.2 (br, 4H, -CH₂CH₂-)、2.6 (s, 3H, NHCH₃)、2.8 (s, 3H, NCH₃)、3.4~3.5 (d, 2H)、6.3~6.4 (d.d, 1H)、7.2 (d, 2H)、7.3~7.4 (複雑, 5H, 芳香族)、7.5 (t, 1H)、7.6 (d, 1H)、7.7 (d, 1H)、7.8 (s, 1H)。MS (FAB) m/z 415。元素分析 (C、H、N)、C₂₂H₂₉N₃O₃S・HClの計算値: C、58.46; H、6.69; N、9.30。実測値: C、59.34; H、6.62; N、9.19。

【0733】

例3s

【0734】

2-[N-メチルスルファモイル)-4-ブロモ-フェニル]-N-メチル-N-[

(1S)-1-フェニル-2-[1-ピロリジニル]エチルアセトアミド塩酸塩

【0735】

化合物3sを、USP5,885,955に記載のHOBT/EDCIカップリング手順を使用して、2-SO₂NHCH₃、4-ブロモフェニル酢酸(2.3g; 7.40mmol)、(1S)-N-メチル-2-ピロリジノ-1-フェネチルアミン(1.4g; 7.08mmol)、HOBT(1.0g; 7.46mmol)、EDCI(1.4g; 7.46mmol)およびDIPEA(1.5mL; 8.95mmol)を使用して調製した。粗生成物を、2%アンモニアを含む、2%~8%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、所望の生成物である500mg(30%)の3sが得られ、これをジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩が得られた。融点>280℃; MS(FAB) m/z 494。元素分析(C、H、N)、C₂₂H₂₈N₃O₃SB rHCl 0.5H₂Oの計算値: C、49.77; H、5.51; N、7.91。実測値: C、48.86; H、5.36; N、7.67。

【0736】

例3t

【0737】

2-[2&4-(N-メチルスルファモイル)フェニル]-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-[1-(3S)-3-ヒドロキシピロリジニル]エチル]アセトアミド塩酸塩

【0738】

A(X=H)および(1S)1-[(2-メチルアミノ-2-フェニル)エチル](3S)-3-ヒドロキシピロリジン¹から、2-および4-置換メチルスルホンアミド化合物3tの分割不可能な混合物として、16%の収率で調製した; 融点1448~150℃; ¹H NMR(遊離塩基、200MHz、CDCl₃) δ 1.73(m、2H)、2.52(bs、3H)、2.66(s、3H)、2.10~3.40(m、6H)、3.76~3.81(m、3H)、4.20(m、1H)、6.00(m、1H)、7.15~7.55(m、8H)、7.70

～7.82 (bd、2H)。元素分析、 $C_{22}H_{29}N_3O_4 \cdot HCl$ の計算値：C、55.92；H、6.51；N、8.89。実測値：C、55.90；H、6.03；N、8.49。

【0739】

例3u

【0740】

2-[2-メトキシ-3-(N-メチルスルファモイル)フェニル]-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド塩酸塩

【0741】

化合物3uは、49%の収率で、2-メトキシ-3-(N-メチルスルファモイル)フェニル酢酸から、一般的な手順に従って調製した；融点278～280℃； 1H NMR (遊離塩基、200MHz、 $CDCl_3$) δ 1.77 (m、4H)、2.48 (d、 $J=5.2$ Hz、3H)、2.82 (s、3H)、2.50～3.90 (m、6H)、3.67 (d、 $J=10.5$ Hz、1H)、3.87 (s、3H)、3.92 (d、 $J=11.0$ Hz、1H)、4.75 (m、1H)、6.05 (m、1H)、6.95 (d、 $J=8.5$ Hz、1H)、7.22～7.37 (m、5H)、7.71～7.75 (m、2H)。元素分析、 $C_{23}H_{31}N_3O_4S \cdot HCl$ の計算値：C、57.31；H、6.69；N、8.72。実測値：C、57.47；H、6.64；N、8.73。

【0742】

例3v

【0743】

(Z)-4-[2-(2-アミノフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル]-2-[1-(3S)-3-ヒドロキシピロリジニル]-エチル]アセトアミド]
4-オキソ-2-ブテン酸

【0744】

N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-((3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エチル]-2-アミノフェニルアセトアミド² (0.5 g、1

42 mmol) の無水THF (5 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、無水マレイン酸 (0.139 g、1.42 mmol) を室温で48時間に加えた。得られた暗色溶液を無水エーテルで希釈した。得られた固体をろ過し、エーテルで十分洗浄し、乾燥させると、3v (0.55 g、87%) が得られた；融点172~174°C (分解)；¹H NMR (200 MHz、DMSO-d₆) δ 2.00~2.25 (m、3H)、2.85 (s、3H)、3.25~4.30 (m、8H)、4.50 (m、1H)、5.95 (d、J=12.5 Hz、1H)、6.20 (m、1H)、6.35 (d、J=12.8 Hz、1H)、7.15~7.67 (m、8H)、7.80 (d、J=6.5 Hz、1H)。元素分析、C₂₅H₂₉N₃O₅・0.75H₂Oの計算値：C、64.57；H、6.61；N、9.04。実測値：C、64.33；H、6.40；N、8.83。

【0745】

参考文献

2. Gottschlich R等、BioOrg. Med. Chem. Lett.、4、677-682(1994)。

【0746】

例3w

【0747】

(Z)-4-[2-(2-アミノ-4,5-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル]-2-[1-ピロリジニル]エチル]アセトアミド]4-オキソ-2-ブタン酸

【0748】

2-(2-アミノ-4,5-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル]-2-(1-ピロリジニル)-エチル]アセトアミド¹ (0.86 g、2.0 mmol) の無水THF溶液に、窒素雰囲気下、無水コハク酸 (0.25 g、2.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温で96時間攪拌し、過剰の無水エーテルを加えた。得られた固体をろ別し、エーテルで洗浄し、乾燥させると、粗生成物が得られた。化合物をシリカゲルカラム (アセトン：水、9：1) で精製した。所望の生成物を、CH₂Cl₂ に再度溶かし、ろ過し、濃縮して少量とした。エーテルの添加により、固体が得られ、これをろ過し、エーテルで洗浄

し、乾燥させると、3w (0.32g、30%) が得られた；融点168~170℃；¹H NMR (300MHz、CDCl₃) δ 2.03 (m、4H)、2.36 (m、1H)、2.66 (m、2H)、2.81 (s、3H)、2.80~2.95 (m、2H)、3.10 (m、1H)、3.40 (d、J=14.0 Hz、1H)、3.67 (d、J=14.5 Hz、1H)、4.18 (t、J=12.0 Hz、1H)、6.40 (d、J=11.5 Hz、1H)、7.20 (m、3H)、7.45 (m、3H)、8.00 (s、1H)。元素分析、C₂₅H₂₉Cl₂N₃O₄S₂・0.5H₂Oの計算値：C、58.26；H、5.87；N、8.15。実測値：C、58.08；H、5.75；N、7.96。

【0749】

例3x

【0750】

(Z)-4-[2-(2-アミノ-4,5-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル]-2-[1-ピロリジニル]エチル]アセトアミド]4-オキソ-2-ブテン酸

【0751】

2-(2-アミノ-4,5-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)-エチル]アセトアミド¹ (0.8g、1.85mmol)の無水THF (10mL)溶液に、窒素雰囲気下、無水マレイン酸 (0.181g、1.85mmol)を加え、室温で4日間攪拌した。無水エーテルの添加後、得られた固体を超音波処理し、ろ過した。固体をCH₂Cl₂：エーテル (1：1) から再結晶すると、3x (0.51g、52%収率) が得られた；融点158~160℃ (分解)；¹H NMR (200MHz、CDCl₃) δ 2.00 (m、4H)、2.72 (s、3H)、2.75~3.20 (m、2H)、3.35 (d、J=12.5 Hz、1H)、3.85 (d、J=13.0 Hz、1H)、3.90~4.20 (m、2H)、6.10 (d、J=12.5 Hz、1H)、6.25 (m、2H)、7.15 (m、3H)、7.44 (m、3H)、8.00 (s、1H)。元素分析、C₂₅H₂₇Cl₂N₃O₄・0.25H₂Oの計算値：C、59.00；H、5.45；N、8.26。

実測値：C、59.20；H、5.57；N、7.90。

【0752】

例3y

【0753】

(E)エチル4-[2-(2-アミノ-4,5-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル]-2-[1-ピロリジニル]エチル]アセトアミド]4-オキソ-2-ブテノエート塩酸塩

【0754】

フマル酸モノエチルエステル (1.30g、9.02mmol) の無水CH₂Cl₂ (20mL) 溶液に、窒素雰囲気下で、DCC (1.86g、9.03mmol) を加え、次いで、ピリジン (0.43mL、5.31mmol) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、2-(2-アミノ-4,5-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)-エチル]アセトアミド¹ (2.30g、5.31mmol) の無水CH₂Cl₂ (10mL) 溶液を加えた。反応混合物をこの温度で72時間攪拌し、ろ過し、蒸発乾固すると、粗生成物が得られた。化合物をシリカゲルカラム [溶媒系；CH₂Cl₂：CH₃OH：28%NH₄OH (99：1：2)] で精製すると、所望の生成物の遊離塩基が得られた。塩酸塩を1MエーテルHClから調製し、CH₂Cl₂：エーテル (1：1) から再結晶すると、3y (2.0g、60%) が得られた；融点165～167℃ (分解)；¹H NMR (300MHz、CDCl₃) δ 1.28 (t、J=7.0Hz、3H)、2.00～2.40 (m、4H)、2.89 (s、3H)、2.96 (m、2H)、3.28 (m、1H)、3.50 (m、2H)、3.95～4.10 (m、4H)、4.21 (q、J=7.1Hz、2H)、4.50 (d、J=15.0Hz、1H)、6.33 (d、J=10.0Hz、1H)、6.89 (d、J=15.0Hz、1H)、7.10～7.40 (m、5H)、7.93 (d、J=15.3Hz、1H)、8.43 (s、1H)。元素分析、C₂₇H₃₁Cl₂N₃O₄・HCl・H₂Oの計算値：C、55.25；H、5.84；N、7.16。実測値：C、55.63；H、5.73；N、6.94。

【0755】

例3z

【0756】

(Z)-4-[2-(2-アミノ-4-トリフルオロメチルフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル]-2-[1-ピロリジニル]-エチル]アセトアミド]4-オキソ-2-ブテン酸

【0757】

化合物3zは、2-(2-アミノ-4-トリフルオロメチルフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)-エチル]アセトアミド¹から、上記に従って40%の収率で調製した；融点153~155℃(分解)；MS (FAB) 504 (M+1)；¹H NMR (200MHz、DMSO-d₆) δ 2.01 (m、4H)、2.85 (s、3H)、2.85~3.30 (m、2H)、3.40 (d、J=14.5Hz、1H)、3.95 (d、J=14.0Hz、1H)、4.10 (m、2H)、6.30 (m、3H)、7.18 (m、3H)、7.38 (m、4H)、8.15 (s、1H)；元素分析、C₂₆ H₂₈ F₃ N₃ O₄・0.75H₂Oの計算値：C、60.40；H、5.75；N、8.13。実測値：C、60.07；H、5.50；N、7.91。

【0758】

例3aa

【0759】

(Z)-4-[2-(2-アミノフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル]-2-[1-ピロリジニル]-エチル]アセトアミド]4-オキソ-2-ブテン酸ヘミマレイン酸塩

【0760】

化合物3aaは、2-(2-アミノフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)-エチル]アセトアミド¹から、上記に従って93%の収率で調製した；融点149~151℃；元素分析、C₂₅ H₂₉ N₃ O₄・0.5C₄H₄O₄・H₂Oの計算値：C、63.39；H、6.5

0; N、8.21。実測値: C、63.37; H、6.20; N、8.22。

【0761】

例3bb

【0762】

2-(N,N-ビス酢酸-2-アミノ- α,α,α -トリフルオロ-4-トリル)-
N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル]-2-(1-ピロリジニル)エチル]ア
セトアミド塩酸塩

【0763】

2-(2-アミノ- α,α,α -トリフルオロ-4-トリル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]-アセトアミド (調製についてはUSP 5,688,955参照) 2.0g; 4.93mmolを、0℃の50mlの乾燥THFに溶かした。DIPEA (5.15ml; 29.6mmol) およびブromo酢酸 t-ブチル (3.64ml; 24.65mmol) を15分離して加えた。反応液を室温まで加温し、4日間攪拌した。TLC (2%アンモニアを含む、95:5の塩化メチレン:メタノール) により、反応の完了が示された。1.67mL (9.58mmol) のDIPEAを反応液に加えた。24時間後、反応混合物を濃縮して残渣を得た。残渣を塩化メチレンに溶かし、飽和重炭酸ナトリウムおよび食塩水で洗浄した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させ、ろ過し、真空で濃縮すると、黄色の油状物が得られた。粗生成物を、2%アンモニアを含む、1%~8%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、1.2g (61%) のビスアルキル化物質が得られ、これを次のステップに使用した [^1H NMR、(遊離塩基、 CDCl_3) δ 1.4 (s, 9H、t-ブチル)、1.5 (s, 9H、t-ブチル)、1.7~1.9 (m, 4H)、3.2 (s, 3H、 NCH_3)、3.6~3.7 (dd, 4H)、4.3~4.8 (q, 4H)、5.7~5.9 (dd, 1H)、6.0 (d, 1H)、6.4 (d, 1H)、6.6 (s, 1H)、6.9~7.2 (m, 2H)、7.4 (複雑、3H、芳香族)。MS (FAB) m/z 633。ビスアルキル化化合物 (1.2g; 1.89mmol) を、4滴のアニソールを含む33mLの水酢酸中で攪拌した。60時間後、反応液を真

空で濃縮した。残渣をアセトニトリルに溶かし、ジエチルエーテル中1.0M HCl溶液を滴下して加えた。沈降物をろ過により集め、40℃で真空下で乾燥させると、黄褐色の固体として960mg (93%)の3bbが得られた。融点166~169℃; ^1H NMR (HCl塩、DMSO- d_6) δ 1.6 (br s, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.9 (s, 3H, NCH_3), 3.8 (q, 4H, O), 4.1~4.3 (d, 2H), 4.7~4.9 (m, 3H), 6.6 (br d, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.7~8.0 (複雑, 5H, 芳香族)。MS (FAB) m/z 521。元素分析、 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_3\text{F}_3\cdot 2\text{HCl}\cdot \text{H}_2\text{O}$ の計算値: C, 58.46; H, 6.69; N, 9.30。実測値: C, 58.40; H, 6.65; N, 9.21。

【0764】

例3cc

【0765】

3-[2-N-メチルスルホンアミド]-フェニル]-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド塩酸塩

【0766】

化合物3ccは、化合物(2-N-メチルスルホンアミド-2-アミノフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド(調製についてはUSP 5,688,955参照)の調製に記載したのと同じ手順を使用して調製した。化合物3-(N,N-ジメチルスルホンアミド-2-アミノフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド(1.0g; 2.02mmol)、10mLの10M NaOHおよび30mLの2:1 MeOH:THF。粗生成物を、TLCおよび ^1H NMRにより精製した(760mg; 90%)。生成物を、ジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩として3ccが得られた; 融点155~160℃(分解); ^1H NMR(遊離塩基、 CDCl_3) δ 1.7 (br s, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.5 (br d, 2H), 2.8 (s, 3H, NCH_3), 2.9 (s, 3H, SO_2CH_3), 3

7 (d、2H)、6.0~6.1 (dd、1H)、7.0~7.4 (複雑、9H、芳香族)。MS (FAB) m/z 415。元素分析 (C、H、N) $C_{22}H_{29}N_3O_3$ SHCI の計算値：C、58.46；H、6.69；N、9.30。実測値：C、58.40；H、6.65；N、9.21。

【0767】

例3dd

【0768】

2-(O-ブチルアセテート)-フェニル-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-[1-ピロリジニル]エチルアセトアミド塩酸塩

【0769】

2-(2-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド (調製についてはUSP 5,688,955参照) の1.3g (3.80mmol) を、10mlの乾燥THFに溶かし、乾燥THF中のNaH (95%、100mg；4.03mmol) の0℃のスラリーに加えた。混合物を室温まで30分間加温し、その後、0℃に冷却した。プロモ酢酸エチル (0.44mL；4.03mmol) を、数分間におよび滴下して加えた。30分後、混合物を室温まで加温し、5日間攪拌した。TLC (2%アンモニアを含む、95：5の塩化メチレン：メタノール) により、反応の完了が示された。反応液を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、真空中で濃縮した。残渣を塩化メチレンに溶かし、水から分離した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、ろ過し、真空中で濃縮すると、1.61gの粗生成物が得られ、これを、2%アンモニアを含む、2%~9%の段階的勾配のMeOH：塩化メチレンを使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、所望の生成物である1.0g (70%) の3ddが得られ、これをジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、HCl塩が得られた。融点184~187℃； 1H NMR (HCl塩、 $CDCl_3$) δ 1.2 (t、3H)、1.7~1.9 (br s、4H、 $-CH_2CH_2-$)、2.0 (br d、2H)、2.2~2.5 (m、2H)、2.8~3.0 (m、2H)、3.0 (s、3H、 NCH_3)、3.3~3.5 (t、1H)、4.0~4.1 (m、2H)、4.

2 (q、2H)、6. 2~6. 3 (dd、1H)、6. 8 (d、1H)、6. 9~7. 1 (t、1H)、7. 2~7. 5 (複雑、7H、芳香族)。MS (FAB) m/z 424。元素分析 (C、H、N) $C_{25} H_{32} N_2 O_4 HCl \cdot 0. 5 H_2 O$ の計算値：C、65. 14；H、7. 22；N、6. 08。実測値：C、63. 70；H、7. 00；N、6. 09。

【0770】

例3 e e

【0771】

2-[フェノキシアセチル]メチルアミノ-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド]塩酸塩

【0772】

2-(2-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド (調製についてはUSP 5,688,955参照) の960mg；2. 83mmolを、6. 0mLの乾燥THFに溶かし、0℃の乾燥THF中NaH (95%) 79mg；3. 12mmolのスラリーに加えた。混合物を、室温まで加温し、30分間攪拌し、次いで0℃に冷却すると、プロモ酢酸t-ブチル (0. 42ml；2. 83mmol) の2mL乾燥THF溶液を滴下して加えた。溶液を室温まで加温し、一晩攪拌した。TLC (95：5の塩化メチレン：メタノール、2重量%アンモニア) により、反応の完了が示された。反応を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、真空で濃縮した。残渣を塩化メチレンに溶かし、水から分離した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥 (無水 Na_2SO_4) させ、ろ過し、蒸発させると、褐色の残渣が得られた。粗生成物を、2%アンモニアを含む、1%~8%の段階的勾配のMeOH：塩化メチレンを使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、900mg (70%) の所望の化合物が得られ； 1H NMR (遊離塩基、 $CDCl_3$) δ 1. 4 (s、9H、t-ブチル)、2. 7~2. 9 (br s、4H)、2. 7 (s、3H)、3. 8 (s、2H)、4. 5 (s、2H)、6. 1~6. 2 (dd、1H)、6. 7~6. 8 (d、2H)、6. 9~7. 0 (t、3H)、7. 1~7. 4 (複雑、5H、芳香族)、MS (FAB) m/z 452]、これを

、4. 0mLの4N HCl、4滴のアニソールを加え、室温で一晩攪拌することにより次のステップに使用した。TLCにより、反応の完了が示された。溶液を50℃まで24時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をトルエンと共沸させた。粗生成物を溶かしジエチルエーテルで粉砕すると、遊離酸として730mg (93%) の3 e eが得られた；融点105～108℃；¹H NMR (HCl塩、DMSO-d₆) δ 1. 9～2. 4 (br s、4H、-CH₂CH₂-)、2. 9 (s、3H、NCH₃)、3. 8～4. 1 (m、3H)、4. 5～4. 7 (d、2H)、6. 2 (dd、1H)、6. 8 (d、1H)、6. 9 (t、1H)、7. 1～7. 3 (複雑、7H、芳香族)。MS (FAB) m/z 396。元素分析 (C、H、N) C₂₃ H₂₈ N₂ O₄ HCl 0. 75 H₂ Oの計算値：C、63. 81；H、6. 75；N、6. 47。実測値：C、61. 87；H、6. 84；N、6. 19。

【0773】

例3 f f

【0774】

2-[4-トリフルオロメチルフェニル]-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-[1-(3S)-3-ヒドロキシピロリジニル]エチル]アセトアミド塩酸塩

【0775】

化合物3 f fを、N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-((3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エチル]-2-アミノフェニルアセトアミド² および4-トリフルオロメチルフェニル酢酸から54%の収率で調製した；融点217～219℃ (分解)；¹H NMR (遊離塩基、200MHz、CDCl₃) δ 1. 88 (m、2H)、2. 35 (m、3H)、2. 85 (s、3H)、2. 50～3. 35 (m、4H)、3. 98 (m、2H)、4. 10 (m、1H)、6. 00 (m、1H)、7. 30 (m、5H)、7. 55 (d、J=9. 0Hz、2H)、7. 77 (d、J=9. 5Hz、2H)。元素分析、C₂₂ H₂₅ F₃ N₂ O₂ · HClの計算値：C、59. 66；H、5. 92；N、6. 32。実測値：C、59. 45；H、5. 68；N、5. 98。

【0776】

例3 g g

【0777】

2-(2-ピリジル)-N-メチル-N-{[1 S]-1-フェニル-2-[1-(3 S)-3-ヒドロキシ-ピロリジニル]エチル]アセトアミド二塩酸塩

【0778】

化合物3 g gは、上記のように2-ピリジル酢酸から38%の収率で調製した；融点180~182℃(分解)；¹H NMR(遊離塩基、200MHz、CDCl₃) δ 1.78(m、2H)、2.10~2.65(m、3H)、2.75(s、3H)、2.88~3.20(m、4H)、3.95(d、J=13.0Hz、1H)、4.10(d、J=13.5Hz、1H)、4.20(m、1H)、6.05(m、1H)、7.20(m、7H)、7.60(t、J=7.0Hz、1H)、8.35(d、J=6.5Hz、1H)。元素分析、C₂₀H₂₅N₃O₂・2HCl・0.25H₂Oの計算値：C、57.63；H、6.65；N、10.8。実測値：C、57.73；H、6.79；N、9.83。

【0779】

例3 h h

【0780】

2-(5-ブロモ-3-ピリジル)-N-メチル-N-[(1 S)-1-フェニル-2-ピロリジニルエチル]アセトアミド塩酸塩

【0781】

化合物3 h hは、USP 5,688,955の一般的なEDCI/DIPEAカップリング手順を使用して、(1 S)-N-メチル-2-ピロリジノ-1-フェネチルアミン(200mg；0.98mmol)、5-ブロモ-3-ピリジル酢酸(231mg；1.07mmol)、HOBT(145mg；1.07mmol)、EDCI(204mg；1.07mmol)、およびDIPEA(0.26mL；1.47mmol)を用いて調製した。反応溶液を室温で一晩攪拌した。TLC(2%アンモニアを含む、95：5の塩化メチレン：メタノール)により、反応の完了が示された。反応を飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、層を分離

した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥（無水 Na_2SO_4 ）させ、ろ過し、蒸発させた。粗生成物を、2%アンモニアを含む、2%~4%の段階的勾配の MeOH ：塩化メチレンを使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、337mg（85%）の純粋な生成物が得られ、これをジエチルエーテル中1.0M HCl で処理すると、 HCl 塩として3hhが得られた；融点228~230℃； ^1H NMR（ HCl 塩、 $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 2.0（br s、4H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、2.8（s、3H、 NCH_3 ）、4.1~4.2（br m、 CH_2 ）、6.1~6.2（br d、1H、CH）、7.2~7.5（複雑、5H、芳香族）、8.0~8.1（br s、1H、ピリジル）、8.5（s、1H、ピリジル）、8.6（s、1H、ピリジル）；MS（FAB） m/z 401。元素分析（C、H、N） $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{OBr} \cdot 2\text{HCl}$ の計算値：C、54.75；H、5.74；N、9.58。実測値：C、54.66；H、5.71；N、9.41。

【0782】

例3 i i

【0783】

2-(5-ブロモ-3-ピリジル)-N-メチル-N-{[1S]-1-フェニル-2-[1-(3S)-3-ヒドロキシ-ピロリジニル]エチル}アセトアミド塩酸塩

【0784】

化合物3 i iを、5-ブロモ-3-ピリジル酢酸から、上記の手順に従って、44%の収率で調製した；融点144~146℃； ^1H NMR（遊離塩基、200MHz、 CDCl_3 ） δ 1.66（m、2H）、2.00~2.50（m、3H）、2.77（s、3H）、2.88~3.40（m、4H）、3.80（d、 $J=13.0\text{Hz}$ 、1H）、3.95（d、 $J=13.5\text{Hz}$ 、1H）、4.35（m、1H）、6.15（m、1H）、7.20（m、5H）、7.75（s、1H）、8.50（s、1H）、8.85（s、1H）。元素分析、 $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ の計算値：C、51.79；H、5.65；N、9.06。実測値：C、51.96；H、5.55；N、8.76。

【0785】

例3jj

【0786】

2-(9-アントラセニル)-N-メチル-N-{[1S]-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル}アセトアミド塩酸塩

【0787】

化合物3jjは、9-アントラセンカルボン酸から上記のように34%の収率で調製した；融点273～275℃；¹H NMR (200MHz、CDCl₃) δ 2.00 (m、4H)、2.67 (s、3H)、3.00 (m、1H)、3.45 (m、1H)、3.88 (m、1H)、4.40 (m、2H)、5.80 (m、1H)、7.43 (m、8H)、7.88 (m、5H)、8.38 (s、1H)。元素分析、C₂₈ H₂₈ N₂ O·HCl·0.25H₂Oの計算値：C、74.82；H、6.61；N、6.23。実測値：C、75.00；H、6.60；N、6.26。

【0788】

例3kk

【0789】

2-(2-カルボキシフェニル)-N-メチル-N-{[1S]-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル}アセトアミド塩酸塩

【0790】

(S)-1-[(2-メチルアミノ-2-フェニル)エチル]ピロリジン¹ (1.0 g、5.21 mmol)の無水THF (5 mL)溶液に、窒素雰囲気下で、無水ホモフタル酸 (0.845 g、5.21 mmol)を加え、反応混合物を室温で4日間攪拌した。得られた固体をろ過し、THFで洗浄し、HCl塩を常法で調製すると、3kk (1.0 g、50%)が得られた；融点230～232℃ (分解)；MS (FAB) 367 (M+1)；¹H NMR (200MHz、DMSO-d₆) δ 2.07 (m、4H)、2.92 (s、3H)、3.30～3.98 (m、5H)、4.00 (d、J=14.0 Hz、1H)、4.18 (m、1H)、4.43 (d、J=14.0 Hz、1H)、6.15 (m、1H)、7.

3.0~7.65 (m, 8H)、8.00 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)。元素分析、 $C_{22}H_{26}N_2O_3 \cdot HCl$ の計算値：C、65.58；H、6.75；N、6.96；Cl、8.81。実測値：C、65.52；H、6.81；N、7.04；Cl、8.81。

【0791】

例311

【0792】

[2-(2-フェニル)-N-メチル-N-{[1S]-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル}アセトアミド]2-オキソ-グリシン塩酸塩

【0793】

3ffの懸濁液に、一般的な手順に従って、グリシンt-ブチルエステル塩酸塩を縮合させると、中間体が55%の収率で得られた。t-ブチル基を、4N HClにより除去すると、所望の生成物が得られ、これをアセトニトリルから再結晶すると、311が93%の収率で得られた；融点235~236℃；MS (FAB) 424 (M+1)； 1H NMR (200MHz, DMSO- d_6) δ 1.95 (m, 4H)、2.72 (s, 3H)、3.35~4.25 (m, 11H)、6.18 (m, 1H)、7.20~7.65 (m, 8H)、8.70 (m, 1H)。元素分析、 $C_{24}H_{29}N_3O_4 \cdot HCl \cdot 0.75H_2O$ の計算値：C、60.88；H、6.71；N、8.87。実測値：C、60.97；H、6.65；N、8.91。

【0794】

例3mm

【0795】

メチルN-[2-(2-フェニル)-N-メチル-N-{[1S]-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル}アセトアミド]2-オキソ-グリシネート塩酸塩

【0796】

3ff (0.50g, 1.05mmol)の無水メタノール (50mL)の溶液に、ダウエックス (登録商標) 50Wx4-400 (H^+) レジン (5.0g、メタノールで前以て洗浄)を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下で48時間還

流しながら攪拌した。レジンを経過により取り除き、過剰の熱メタノールで洗浄し、合わせたメタノール溶液を蒸発乾固した。残渣を CH_2Cl_2 に溶かし、濃縮して少量とし、無水エーテルを加えると、化合物3mm (0.12g、24%) が得られた；融点 $204\sim 206^\circ\text{C}$ ；MS (FAB) 438 (M+1)； ^1H NMR (200MHz、 CDCl_3) δ 1.85~2.45 (m、6H)、2.75~3.25 (m、2H)、2.92 (s、3H)、3.75 (s、3H)、3.80~4.25 (m、7H)、6.25 (bs、1H)、7.15~7.77 (m、9H)。元素分析、 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\cdot\text{HCl}\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ の計算値：C、62.75；H、6.85；N、8.78。実測値：C、62.65；H、6.87；N、8.60。

【0797】

例3nn

【0798】

2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-N-メチル-N-[[1S]-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド塩酸塩

【0799】

化合物を、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸から12%の収率で調製した；融点 $227\sim 229^\circ\text{C}$ (分解)； ^1H NMR (300MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.90 (m、4H)、2.70 (s、3H)、3.05~3.20 (m、2H)、3.35 (bs、2H)、3.45~3.70 (m、4H)、4.50 (m、1H)、6.12 (m、1H)、6.45 (d、 $J=8.1\text{Hz}$ 、1H)、6.62 (m、2H)、7.18 (d、 $J=7.5\text{Hz}$ 、2H)、7.32 (m、3H)、8.73 (bs、1H)、8.83 (bs、1H)。元素分析、 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\cdot\text{HCl}\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ の計算値：C、63.79；H、7.01；N、7.08。実測値：C、63.59；H、6.89；N、7.15。

【0800】

例3oo

【0801】

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド塩酸塩

【0802】

化合物は、3,4-ジメトキシフェニル酢酸から65%の収率で調製した；融点240～242℃；¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.00～2.35 (m, 4H)、2.85 (s, m, 5H)、3.26 (m, 1H)、3.18 (s, m, 7H)、4.05 (m, 4H)、6.36 (m, 1H)、6.81 (m, 2H)、6.93 (s, 1H)、7.19 (m, 2H)、7.36 (m, 3H)。元素分析、C₂₃ H₃₀ N₂ O₃ · HClの計算値：C、；H、7.01；N、7.08。実測値：C、63.59；H、6.89；N、7.15。

【0803】

例3pp

【0804】

2-(2-メタンスルホンアミドフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-(3-メタンスルホンアミドフェニル)-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド塩酸塩

【0805】

(1) 2-(2-ニトロフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-(3-ニトロフェニル)-2-(1-ピロリジニル)-エチル]アセトアミド

【0806】

2-ニトロフェニル酢酸 (1.99g、11.0mmol) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.49g、11.0mmol) のCH₂Cl₂ (50ml) 溶液を、氷浴で冷却した。このスラリーに、EDCIを加え、この溶液は室温で30分後に褐色の透明に変化した。(2S)-1-[2-(メチルアミノ)-2-(3-ニトロフェニル)エチル]ピロリジン¹ (2.49g、10.0mmol) のCH₂Cl₂ (5ml) 溶液を加え、次いでDIPEAを加えた。この溶液を30分間氷浴中で攪拌し、次いで室温で18時間攪拌した。反応を、飽和NaHCO₃水溶液 (20ml) の添加によりクエンチし、10分間攪拌した。

分離後、有機層を水、食塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) をさせた。溶媒を回転蒸発により除去し、褐色の残渣をシリカカラムクロマトグラフィー [2% MeOH/ CH_2Cl_2 (2% NH_3)] により精製すると、生成物 (2.4 g、58%) が得られた。

【0807】

(2) 2-(2-アミノフェニル)-N-メチル-N-[(1R,S)-1-(3-アミノフェニル)-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド

【0808】

上記の化合物 (475 mg、1.15 mmol) およびラネーニッケル (水中50%スラリー) のエタノール (10 ml) 懸濁液を、50℃に加熱し、ヒドラジン水和物 (360 ml、11.5 mmol) のエタノール (2 ml) 溶液で処理した。試薬の添加時に、泡立ちが起こった。次いで、混合物を50℃で0.5時間攪拌した。冷却後、混合物をセライト床を通してろ過し、触媒を熱メタノール (10 ml) で洗浄した。合わせたろ液および洗浄液を蒸発させ、真空中で乾燥させた (388 mg、95%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.64 (bs, 4H)、2.40 (bs, 2H)、2.58 (m, 2H)、2.66 (s, 3H)、3.06~3.59 (m, 4H)、4.95 (s, 2H)、5.01 (s, 2H)、5.77 (dd, $J=4.9, 11.4$ Hz, 1H)、6.39~6.48 (m, 4H)、6.63 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)、6.89~7.04 (m, 3H)。

【0809】

氷浴中で冷却したジアミン (388 mg、1.11 mmol) の CH_2Cl_2 (10 ml) 溶液に、ピリジン (540 ml、6.67 mmol)、次いで MsCl (190 ml、2.45 mmol) の CH_2Cl_2 (5 ml) 溶液を加えた。この混合物を、0℃で0.5時間攪拌し、次いで室温で18時間攪拌した。この溶液を飽和 NaHCO_3 水 (2×50 ml)、食塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) をさせた。溶媒を回転蒸発により除去し、残渣をシリカカラムクロマトグラフィーにより精製すると、ゴム状の泡状物が得られ、乾燥後に (383 mg、68%)、 HCl 塩形に変換した。融点: 160℃ (分解)。 ^1H NMR (D

MSO- d_6) δ 1.96 (bs, 4H)、2.77 (s, 3H)、2.97 (s, 3H)、2.98 (s, 3H)、3.14 (m, 2H)、3.57 (m, 3H)、3.97~4.10 (m, 3H)、6.12 (d, $J=10.8$ Hz, 1H)、7.03~7.37 (m, 8H)、9.10 (s, 1H)、9.81 (s, 1H)。Fab MS (MH^+): 509。元素分析: $C_{23}H_{33}N_4O_5S_2Cl$ の計算値: C、48.47; H、6.43; N、9.50。実測値: C、48.57; H、6.07; N、9.25。

【0810】

例3qq

【0811】

2-(2-イソブチルアミドフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-(3-イソブチルアミドフェニル)-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミドメタンスルホン酸塩

【0812】

氷浴で冷却したジアミン (132mg; 0.376mmol) の CH_2Cl_2 (5ml) の溶液に、ピリジン (182ml, 2.26mmol)、次いで、塩化イソブチリル (119ml, 1.14mmol) の CH_2Cl_2 (5ml) 溶液を加えた。混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌し、次いで、室温で 18 時間攪拌した。溶液を飽和 $NaHCO_3$ 水 (2×25ml)、食塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させた。TLC により、化合物にビスアシル化副生成物の混入していることが示された。従って、溶媒を回転蒸発により除去し、残渣を MeOH (2ml) に溶かし、1 滴の NaOH (13N) で処理し、室温で 5 分間攪拌した。HCl (6N) で中和した後、溶媒を蒸発させ、残渣をシリカカラムクロマトグラフィーにより精製すると、乾燥後に、ゴム状の泡状物が得られ、これを次いでメタンスルホン酸塩に変換した (178mg, 76%)。融点: 143~145℃; 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.08 (m, 12H)、1.88 (m, 2H)、2.00 (m, 2H)、2.31 (s, 3H)、2.56 (m, 2H)、2.65 (s, 3H)、3.18 (m, 2H)、3.36~3.63 (m, 6H)、3.80 (d, $J=16.2$ Hz, 1H)、4.10 (m, 1H)、6

. 09 (d、 $J=10.8\text{ Hz}$ 、1H)、6.90 (d、 $J=7.6\text{ Hz}$ 、1H)、7.10~7.63 (m、7H)、9.20 (bs、1H)、9.41 (s、1H)、9.92 (s、1H)。Fab MS (MH^+) : 493。元素分析、 $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ の計算値：C、58.86；H、7.67；N、9.15。実測値：C、58.77；H、7.51；N、8.98。

【0813】

例3rr

【0814】

4-[4-N-メチルスルホンアミド-フェニル]-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)-エチル]アセトアミド塩酸塩

【0815】

4-(N, N-ジメチルスルホンアミド-2-アミノフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド (調製についてはUSP 5, 688, 955参照) の1.3g ; 2.63mmolを、60mLの2:1のMeOH:THFに溶かし、2.0mLの10M NaOHを加えた。20分後、TLC (2%アンモニアを含む、95:5の塩化メチレン:メタノール) により、反応の完了が示された。反応液を10%HClで中和し、真空で濃縮した。残渣を塩化メチレンに溶かし、10%重炭酸ナトリウム、食塩水で洗浄し、乾燥 (無水 Na_2SO_4) させた。有機層を真空で濃縮し、粗生成物を、2%アンモニアを含む、2%~8%の段階的勾配のMeOH:塩化メチレンを使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、300mg (28%) の所望の生成物が得られ、これをジエチルエーテル中1.0M HClで処理すると、黄褐色の固体として3rrが得られた。融点 $>260^\circ\text{C}$ (分解) ; ^1H NMR (HCl塩、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.0 (br s、4H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、2.8 (s、3H、 NCH_3)、3.0 (s、3H、 SO_2CH_3)、3.8~4.0 (m、2H)、6.1~6.3 (dd、1H)、7.1~7.5 (複雑、9H、芳香族)、9.7 (s、1H)。MS (FAB) m/z 415。元素分析 (C、H、N) $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ の計算値：C、58.46；H、6.69；N、9.30。実測値：C、

57.89; H、6.64; N、9.19。

【0816】

例3 s s

【0817】

2-(3, 4-ジクロロシンナミル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)-エチル]アセトアミド塩酸塩

【0818】

化合物は、3, 4-ジクロロケイ皮酸から70%の収率で調製した; 融点220~222℃; 元素分析、 $C_{22} H_{24} Cl_2 N_2 O \cdot HCl$ の計算値: C、60.08; H、5.73; N、6.37。実測値: C、60.25; H、5.81; N、6.28。

【0819】

例3 t t

【0820】

2-(2-ニトロシンナミル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド塩酸塩

【0821】

化合物は、2-ニトロケイ皮酸から46%の収率で調製した; 融点195~197℃; 元素分析、 $C_{22} H_{25} N_3 O_3 \cdot HCl$ の計算値: C、63.53; H、6.30; N、10.10。実測値: C、63.25; H、6.38; N、10.08。

【0822】

例3 u u

【0823】

(R, S)-1-[2-(メタンスルホニルアミノ)フェニル-N-メチルアセトアミド]-1-(3-メトキシフェニル)-2-(1-ピロリジノ)-エタン、メタンスルホン酸塩

【0824】

(R, S)-3-メトキシーフェニルグリシン (5、スキームM)

【0825】

NaCN (12.2 g, 0.249 mmol) を50 mlの水に溶かし、この溶液に、塩化アンモニウム (13.3 g, 0.249 mol) を加えた。全部溶けると、m-アニスアルデヒド (33.8 g, 0.249 mol) の50 ml EtOH溶液をゆっくりと加えた。混合物を周囲温度で2~3時間攪拌した。TLCにより、出発物質はないことが示された。混合物を水/トルエン (50 ml / 50 ml) にとった。有機層を水 (50 ml) で洗浄し、6 NのHCl (2×30 ml) で抽出した。アミノシアニドを加水分解するために、塩酸抽出物を4~5時間還流した。溶液を室温まで冷却し、タール質の物質からろ過した。ろ液を氷浴で冷却し、アミノ酸塩をろ過により集め、冷水 (20 ml)、エーテルで洗浄し、60℃で一晩乾燥させると、5 (14.5 g, 27%) が得られた; NMR (DMSO-d₆) δ 3.7 (3H, s)、4.29 (1H, s)、6.87 (1H, m)、6.96 (1H, d, J=7.6 Hz)、6.98 (1H, s)、7.26 (1H, t, J=8.0 Hz)。

【0826】

(R, S)-N-メトキシカルボニル-2-(3-メトキシフェニル)グリシン (6)
L

【0827】

R, S-3-メトキシフェニルグリシン (5, 14.5 g, 66.7 mmol) を、NaOH (1 N, 233 ml, 233 mmol) に溶かし、溶液を氷浴で15分間冷却した。この溶液に、クロロギ酸メチル (7.73 ml, 100 mmol) を滴下して加えた。添加完了後、混合物を室温で2時間攪拌した。pHを2 NのNaOHで10に調整し、1時間攪拌し続けた。溶液をエーテル (2×100 ml) で洗浄し、EtOAc (100 ml) の添加後、6 NのHClで酸性とした。水層をEtOAc (100 ml) で抽出し、合わせた有機抽出物を食塩水 (100 ml) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮すると、黄色のシロップ6 (14.4 g, 90%) が得られた。NMR (CDCl₃) δ 3.70 (3H, s)、3.82 (3H, s)、5.35 (1H, d)、5.77 (1H, d)、6.87~7.01 (3H, m)、7.31 (1H, t)。

【0828】

(R, S)-N-メトキシカルボニル-2-(3-メトキシフェニル)グリシン、ピロリジン (7)

【0829】

R, S-N-メトキシカルボニル-2-(3-メトキシフェニル)グリシン (6.14.4 g、60.4 mmol) および HOBt (8.97 g、66.4 mmol) を THF (150 ml) に溶かし、氷浴で冷却した。この溶液に、DCC (12.4 g、60.4 mmol) の THF (50 ml) 溶液を加えた。室温で2時間攪拌した後、混合物を氷浴で冷却し、得られた DCU をろ過し、冷THFで洗浄した。ろ液を、ピロリジン (5.0 ml、60.4 mmol) のジクロロメタン (50 ml) 溶液で処理した。溶液を室温で18時間攪拌し、濃縮した。残渣を EtOAc (250 ml) にとり、混合物を NaHCO₃ (飽和、200 ml)、水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮すると、淡い溶液 (50 ml) が得られ、これを冷蔵庫で一晩貯蔵した。より多くの沈降 DCU をろ別し、ろ液を乾燥させると、淡黄色の油状物 7 (12.8 g、77%) が得られた。NMR (CDCl₃)、 δ 1.8 (4H, m)、3.4~3.6 (4H, m)、3.65 (3H, s)、3.8 (3H, s)、5.35 (1H, d)、6.8~7.0 (3H, m)、7.3 (1H, m)。

【0830】

(R, S)-1-(3-メトキシフェニル)-1-メチルアミノ-2-(1-ピロリジノ)エタン (8)

【0831】

LiAlH₄ (5.3 g、140 mmol) を、無水 THF (200 mL) 中で N₂ 下で攪拌し、R, S-N-メトキシカルボニル-2-(3-メトキシフェニル)グリシン、ピロリジン (12.8 g、46.6 mmol) の THF (100 ml) の溶液を、30分間かけて 10~15℃ で加えた。混合物を室温で 0.5時間攪拌し、次いで 55℃ で2時間攪拌した。氷浴で冷却後、混合物を、過剰の飽和 NaHCO₃ を用いて注意してクエンチし、ろ過した。ろ液を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させると、10.0 g の無色の油状物 (8

）が得られ、これは精製することなくさらなる反応に使用した。

【0832】

(R, S)-1-(2-ニトロフェニル-N-メチルアセトアミド)-1-(3-メトキシフェニル)-2-(1-ピロリジノ)-エタン (9)

【0833】

2-ニトロフェニル酢酸 (1.99 g、11.0 mmol)、HOBt (1.49 g、11.0 mmol) の THF (50 ml) 溶液を、氷浴で冷却し、DCC (2.27 g、11.0 mmol) の THF (5 ml) 溶液で処理した。混合物を室温まで加温し、2時間攪拌した。氷浴で冷却後、沈降したDCUをろ過し、ろ液をR, S-1-(3-メトキシフェニル)-1-メチルアミノ-2-(1-ピロリジノ)エタン (8) のCH₂Cl₂ (10 ml) 溶液で処理した。溶液をN₂ 中室温で18時間攪拌し、濃縮した。残渣をEtOAc (100 ml) に溶かし、飽和NaHCO₃、食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させた。溶媒を除去し、次いでシリカカラムクロマトグラフィーにより、3.0 gの生成物 (9) が得られた。NMR (CDCl₃)、 δ 1.74 (4H, bs)、2.52 (2H, bs)、2.67 (2H, bs)、2.77 (1H, m)、2.84 (3H, s)、3.10 (1H, m)、3.83 (3H, s)、4.02~4.31 (2H, m)、6.03 (1H, dd, J=6.0, 9.8 Hz)、6.80~6.94 (3H, m)、7.26 (1H, m)、7.39~7.46 (2H, m)、7.54~7.59 (1H, m)、8.10 (1H, dd, J=1.2, 8.0 Hz)。

【0834】

(R, S)-1-(2-アミノフェニル-N-メチルアセトアミド)-1-(3-メトキシフェニル)-2-(1-ピロリジノ)-エタン

【0835】

R, S-1-(2-ニトロフェニル-N-メチルアセトアミド)-1-(3-メトキシフェニル)-2-(1-ピロリジノ)-エタン (8) (1.3 g、3.27 mmol) およびラネーニッケル (スパーテルで1杯) のEtOH (20 ml) 中懸濁液を、50℃で攪拌し、水和ヒドラジンのEtOH (10 ml) 溶液で処

理した。泡発生が停止した後、混合物を55℃で0.5時間攪拌し、次いで、室温まで冷却し、セライト床を通して濾過し、熱MeOH(20ml)で洗浄した。合わせたろ液および洗浄液を濃縮し、乾燥させると、黄色のアミノ化合物の残渣(1.2g)が得られ、これはさらに精製して使用した。

【0836】

(R, S)-1-[2-(メタンスルホニルアミノ)フェニル-N-メチルアセトアミド]-1-(3-メトキシフェニル)-2-(1-ピロリジノ)-エタン、メタンスルホン酸塩(3uu)

【0837】

R, S-1-(2-アミノフェニル-N-メチルアセトアミド)-1-(3-メトキシフェニル)-2-(1-ピロリジノ)-エタン(1.2g、3.24mmol)のCH₂Cl₂(20ml)溶液に、ピリジン(0.79m、9.72mmol)を加え、次いでMsCl(0.376ml、4.86mmol)溶液を加えた。混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を水(20ml)、食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させた。溶液を濃縮し、残渣をシリカカラムクロマトグラフィーにより精製すると、黄色の油状物(1.20g、83%)が得られた。251mgの遊離塩基をメタンスルホン酸塩3uuに変換した。融点135℃(分解)。NMR(DMSO-d₆) δ 1.92(2H、bs)、2.02(2H、bs)、2.32(3H、s)、2.72(3H、s)、2.97(3H、s)、3.19(2H、m)、3.56~3.97(8H、m)、4.03~4.12(2H、m)、6.08(1H、d、J=12.0Hz)、6.74(1H、s)、6.81(1H、dd、J=2.3、8.0Hz)、7.16~7.39(5H、m)、9.07(1H、s)、9.26(1H、bs)。MS(FAB) m/z 446。元素分析(C、H、N)、C₂₃H₃₁N₃O₄S。C₂₃H₃₁SO₃H。0.2H₂O。

【0838】

例3vv

【0839】

(R, S)-1-[2-(メタンスルホニルアミノ)フェニル-N-メチルアセトア

ミド]-1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(1-ピロリジノ)-エタン、メタ
ンスルホン酸塩

【0840】

R, S-1-[2-(メタンスルホニルアミノ)フェニル-N-メチルアセトアミド]-1-(3-メトキシフェニル)-2-(1-ピロリジノ)-エタン (3 u u、196 mg、0.440 mmol) の CH_2Cl_2 (15 ml) 溶液を、 -70°C に冷却し、 BBr_3 (CH_2Cl_2 中 1.0 M、1.45 ml、1.45 mmol) の CH_2Cl_2 (2 ml) 溶液で処理した。混合物を -70°C で 1 時間攪拌し、次いで一晩室温までゆっくりと加温した。混合物を MeOH (5 ml) を用いて注意して 0°C でクエンチし、溶液を減圧下で蒸発させた。残渣を 10 ml の無水 $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$ (1/1) 中で 6 時間攪拌し、ろ過した。白色の固体を CHCl_3 (50 ml) および $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{CO}_3$ (pH \sim 10) (50 ml) にとった。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させた。溶媒を除去した後、残渣を MeOH (5 ml) に溶かし、 $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (0.026 ml、0.404 mmol) で処理した。溶媒を蒸発させ、残渣をエーテル中で超音波処理した。沈降物をろ過し、乾燥させると、3 v v (0.164 g、84%) が得られた。融点： $232\sim 234^\circ\text{C}$ 。NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.93 (2H、bs)、2.02 (2H、bs)、2.32 (3H、s)、2.70 (3H、s)、2.97 (3H、s)、3.16 (2H、bs)、3.40 \sim 3.80 (4H、m)、4.03 \sim 4.12 (2H、m)、6.04 (1H、d、 $J=9.6\text{ Hz}$)、6.63 \sim 6.72 (3H、m)、7.14 \sim 7.39 (5H、m)、9.06 (1H、s)、9.21 (1H、bs)、9.56 (1H、s)。MS (FAB) m/z 432。元素分析 (C、H、N)、 $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}\cdot\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}\cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ 。

【0841】

例 3 w w

【0842】

2-(3-インドリル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-[(3S)-1-ピロリジン-3-オール]エチル]-アセトアミド塩酸塩

【0843】

化合物3wwは、インドール-3-酢酸(477mg; 2.72mmol)、DCC(1.12g; 5.44mmol)、ピリジン(0.440mL; 5.44mmol)およびS-(−)-3-ピロリジノール(600mg; 2.72mmol、調製についてはEP0398720A2参照)の15mLの乾燥塩化メチレン溶液から調製した。室温で24時間攪拌した後、TLC(95:5の塩化メチレン:メタノール、2重量%のアンモニア)により、反応の完了が示された。反応を、飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、層を分離した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮すると、2.04gの粘性の黄色の油状物が得られ、これを、2%アンモニアを含む、2%~3%の段階的勾配のメタノール:塩化メチレンを使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、700mg(69%)の所望の化合物が得られ、これをHCl/エーテルで塩酸塩に変換すると、720mgの3wwが得られた。融点142℃(分解); ¹H NMR(HCl塩、CDCl₃、300MHz) δ 2.1(br, m, 4H)、2.8(s, 3H)、4.5(m, 1H)、6.3(br, m, 1H)、7.2(br, m, 1H)、7.3(複雑、4H、芳香族)、7.5~7.6(d, 2H)、7.8(d, 2H)。Fab MS(MH⁺): 377。元素分析、C₂₃H₂₇O₂N₃・HClの計算値:C、63.29; H、7.04; N、9.63。実測値:C、63.15; H、7.03; N、9.57。

【0844】

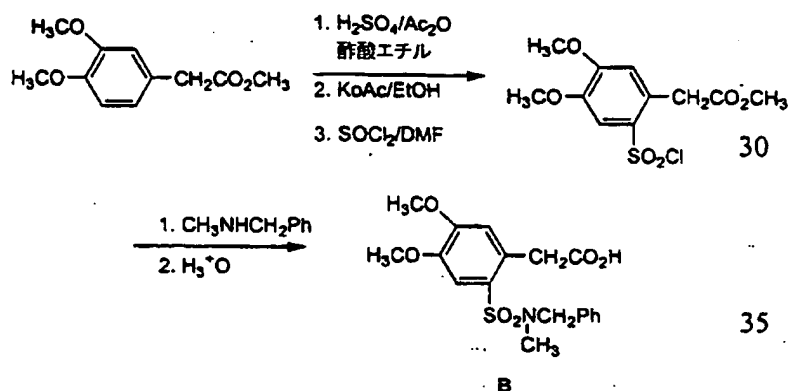
例3xx

【0845】

2-(2-N-ベンジル-2-N-メチルスルファモイル-3,4-ジメトキシフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミド塩酸塩

【0846】

【化72】



【0847】

化合物Bは、メチル3,4-ジメトキシフェニルアセテートから、文献の手順[J. Het. Chem. 29, 1667(1992)]に従って調製し、通常の方法でジアミンと縮合すると、3xxが60%の収率で得られた；融点188~190℃；¹H NMR (300MHz、CDCl₃) δ 1.88 (m、4H)、2.64 (s、3H)、2.85~3.25 (m、4H)、2.91 (s、3H)、3.90 (s、3H)、3.94~4.28 (m、2H)、3.95 (s、3H)、4.30~4.60 (m、4H)、6.48 (m、1H)、7.15~7.40 (m、1H)、7.55 (s、1H)。元素分析、C₃₁ H₃₉ N₃ O₅ S·HCl·0.5H₂Oの計算値：C、60.92；H、6.76；N、6.88。実測値：C、60.73；H、6.99；N、6.82。

【0848】

例3yy

【0849】

2-(N-メチルスルホンアミド-2-アミノフェニル)-N-メチル-N-[(1R)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセトアミドメタンスルホン酸塩

【0850】

化合物3yyを、USP 5,688,955に記載のものと同じ合成スキームを使用して、(R)-1-[2-メチルアミノ-2フェニル)エチル]ピロリジン (

調製についてはJ. Med. Chem. 34, 1991, p. 181, Costello, G. F. 等参照) を使用して調製した。融点179~181℃; ^1H NMR (メシラート塩、 CDCl_3 、300MHz) δ 2.0~2.2 (br, m, 4H)、2.8 (s, 3H)、3.0 (s, 3H)、3.6 (d, 2H)、6.2~6.3 (d, 1H)、7.1 (m, 3H)、7.2 (m, 1H)、7.3 (m, 3H)、7.7 (d, 2H)。Fab MS (MH^+): 415。元素分析、 $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_6\text{N}_3\text{S}_2$ の計算値: C、53.99; H、6.50; N、8.21。実測値: C、53.98; H、6.41; N、8.10。

【0851】

例3zz

【0852】

(R, S)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル-N-メチルアセトアミド)-1-(3-メトキシフェニル)-2-(1-ピロリジノ)-エタン、メタンスルホン酸塩

【0853】

手順は、3uuのものと同じである。収率: 74%。融点166~168℃。NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2.11 (2H, m)、2.16~2.32 (2H, m)、2.81 (3H, s)、2.85~2.98 (4H, m)、3.12~3.21 (1H, m)、3.75 (3H, s)、3.83 (1H, m)、4.05~4.33 (4H, m)、6.30 (1H, dd, $J=2.6, 12.0\text{Hz}$)、6.67 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)、6.75 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)、6.87 (1H, dd, $J=2.4, 8.3\text{Hz}$)、7.30 (1H, m)、7.45 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$)、7.57 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$)。MS (FAB) m/z 421。元素分析 (C, H, N)、 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3 \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ 。

【0854】

例3aaa

【0855】

(R, S)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル-N-メチルアセトアミド)-

1-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(1-ピロリジノ)-エタン、メタンスルホン酸塩

【0856】

手順は、3 v v のものと同じである。収率：38.5%。融点：158~160℃。NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 2.01~2.14 (4H, m)、2.73 (3H, s)、2.82 (3H, s)、2.94 (2H, m)、3.30 (1H, m)、3.76 (1H, m)、4.03~4.14 (4H, m)、6.20 (1H, dd, J=3.3, 11.0 Hz)、6.63 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.86 (1H, dd, J=1.8, 8.0 Hz)、7.06 (1H, s)、7.18 (1H, t, J=8.0 Hz)、7.41 (2H, d, J=8.0 Hz)、7.56 (2H, d, J=8.0 Hz)。MS (FAB) m/z 407。元素分析 (C, H, N)、C₂₂ H₂₅ N₂ O₂ F₃ · 1.1 CH₃ SO₃ H。

【0857】

例3 b b b

【0858】

2-フルオロフェニル-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]-アセトアミド塩酸塩

【0859】

化合物3 b b bは、USP 5, 688, 955に記載のものと同じ一般的なEDCI/DIPEAカップリング手順を使用して、2-フルオロフェニル酢酸 (415mg; 2.69mmol)、HOBT (363mg; 2.69mmol)、EDCI (514mg; 2.69mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.63mL; 3.66mmol)、および(1S)-1-[(2-メチルアミノ-2-フェニル)エチル]ピロリジン (500mg; 2.44mmol) の10mL乾燥塩化メチレン溶液を使用して室温で調製した。24時間後、TLC (95:5の塩化メチレン:メタノール、2重量%アンモニア) により、反応の完了が示された。反応溶液を、飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、層を分離した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空で濃

縮すると、900mgの暗褐色油状物が得られ、これを2%アンモニアを含む、2%~4%の段階的勾配のメタノール：塩化メチレンを使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、750mg (90%)の所望の生成物が得られ、これをHCl/エーテルで塩酸塩に変換すると、880mgの3bbbが得られた。融点255℃ (分解)；¹H NMR (HCl塩、CDCl₃、300 MHz) δ 2.0 (br, m, 4H)、2.1~2.2 (br, m, 2H)、2.9 (s, 3H)、3.8~4.0 (dd, 4H)、7.0~7.4 (複雑、9H、芳香族)。FabMS (MH⁺) : 340。元素分析、C₂₁H₂₅ON₂F。HClの計算値：C、66.97；H、6.95；N、7.43。実測値：C、66.76；H、6.90；N、7.43。

【0860】

例3ccc

【0861】

4-フルオロフェニル-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]-アセトアミド塩酸塩 (3ccc)

【0862】

化合物3cccは、USP 5, 688, 955と同じ一般的なEDCI/DIPEAカップリング手順を使用して、4-フルオロフェニル酢酸 (415mg；2.69mmol)、HOBt (363mg；2.69mmol)、EDCI (514mg；2.69mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.63mL；3.66mmol) および(1S)-1-[(2-メチルアミノ-2-フェニル)エチル]ピロリジン (500mg；2.44mmol) の10mL乾燥塩化メチレン溶液を用いて室温で調製した。24時間後、TLC (95：5の塩化メチレン：メタノール、2重量%アンモニア) により、反応の完了が示された。反応を飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、層を分離した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮すると、900mgの暗褐色油状物が得られ、これを2%アンモニアを含む、2%~3%の段階的勾配のメタノール：塩化メチレンを使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、800mg (96%)の所望の生成物が得られ、これをエーテル中H

Clで塩酸塩に変換すると3cccが得られた。融点 $>260^{\circ}\text{C}$ (分解) ; ^1H NMR (HCl塩、 CDCl_3 、300MHz) δ 2.0 (br、m、4H)、2.1~2.2 (br、m、2H)、2.9 (s、3H)、3.8~4.0 (dd、4H)、7.0~7.4 (複雑、9H、芳香族)。Fab MS (MH^+) : 340。元素分析、 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ON}_2\text{HCl}$ の計算値：C、66.82；H、6.95；N、7.43。実測値：C、66.81；H、6.94；N、7.48。

【0863】

例3ddd

【0864】

(E)-4-[2-(2-アミノ-4,5-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[(1S)-1-フェニル)-2-[1-ピロリジニル]エチル]アセトアミド]4-オキソ-2-ブテン酸塩酸塩

【0865】

3y (1.4g、2.63mmol)のTHF： CH_3OH (1:1、20mL)の溶液に、室温で、1M LiOH水溶液 (5.3mL；5.26mmol)を加え、反応混合物を8時間攪拌した。反応の進行はTLCにより追跡し、反応混合物を1N HClでpH4.0に酸性化した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を CH_2Cl_2 (3×45mL)で粉碎した。合わせた有機層を飽和塩溶液で洗浄すると、化合物が沈降した。固体をろ別し、少量の水、無水エーテルで洗浄し、乾燥させると、3dddが0.85g (59%)得られた；融点 $205\sim207^{\circ}\text{C}$ (分解) ; ^1H NMR (300MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.93 (m、4H)、2.84 (s、3H)、3.00~3.75 (m、6H)、3.98 (d、 $J=15.0\text{Hz}$ 、1H)、4.05 (m、1H)、4.35 (d、 $J=16.5\text{Hz}$ 、1H)、6.12 (m、1H)、6.65 (d、 $J=15.4\text{Hz}$ 、1H)、7.25~7.38 (m、5H)、7.55 (s、1H)、7.79 (d、 $J=15.0\text{Hz}$ 、1H)、8.31 (s、1H)。元素分析、 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{HCl}\cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ の計算値：C、47.94；H、4.99；N、6.71。実測値：C、47.98；H、4.92

; N、6. 57。

【0866】

式IVの化合物

【0867】

中間体

【0868】

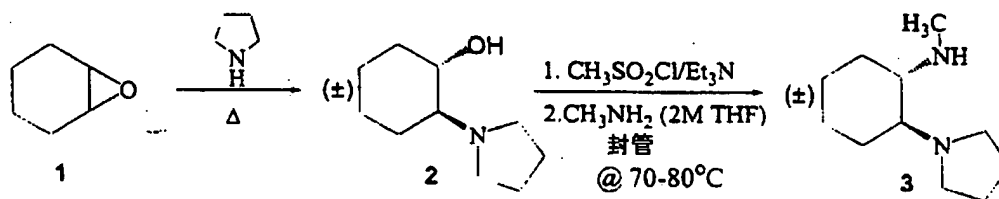
以下の中間体を調製した。

【0869】

ジアミン3の合成

【0870】

【化73】



【0871】

(±)-トランス-2-ピロリジニル-N-メチルシクロヘキシルアミン (3)

【0872】

ラセミジアミン (3) を、文献^{10, 11} に報告された多くの手順により調製した。別法として、アミンはまた、スキーム I および文献¹² に記載の手順に従ってシクロヘキセンオキシド (1) から全収率 70% で褐色油状物として調製した。サンプルを、蒸留により精製した (沸点 $75 \sim 82^\circ\text{C}/1.0\text{ mm}$ 、文献² 沸点 $76 \sim 80^\circ\text{C}/1.2\text{ mm}$) ; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz 、 CDCl_3) δ 1.04~1.36 (m、4H)、1.49~1.89 (m、8H)、2.18 (d、 $J=5.0\text{ Hz}$ 、1H)、2.52 (s、3H)、2.56~2.70 (m、4H)、2.80~2.93 (m、1H)、7.75 (bs、1H)。対応するキラルアミン (3) は、文献の手順に従って調製し得る。

【0873】

参考文献

(10) Szmuszkovicz, J; Von Voigtlander, P. F.、J. Med. Chem. 1982、25、1125-1126。

(11) DeCosata, B. ; George, C ; Rothman, R. B. ; Jacobson, A. E. ; Rice, K. E.、FEBS Lett. 1987、223、335-339。

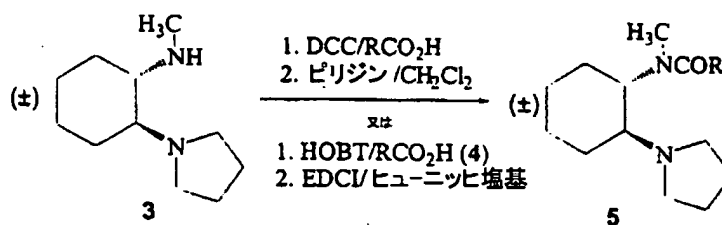
(12) Freeman, J. P. ; Michalson, E. T. ; D'Andrea, S. V. ; Baczynskyj, L. ; Von Voigtlander, P. F. ; Lahti, R. A. ; Smith, M. W. ; Lawson, C. F. ; Scahill, T. A. ; Mizesak, S. A. ; Szmuszkovicz, J.、J. Med. Chem. 1991、34、1891-1896。

【0874】

アリールアセトアミドの合成

【0875】

【化74】



【0876】

アリールアセトアミド(±)5HClの一般的調製手順

【0877】

窒素雰囲気下、 $0 \rightarrow 5^\circ\text{C}$ で、アリール酢酸(4) (1.5 mmol)の20 mL 乾燥 CH_2Cl_2 攪拌溶液に、ピリジン (0.5 mmol)を加えた。N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (2.0 mmol)を一度に加え、反応混合物を室温まで加温しながら30分間攪拌し続けた。(±)3 (1.0 mmol)の10 mL 乾燥 CH_2Cl_2 溶液を加え、反応の進行を、 CHCl_3 ; CH_3OH : 28% NH_4OH (93 : 5 : 2) に対応する溶媒系でTLCによりモニタ

リングした。ジアミン3の消失後、反応混合物を飽和 NaHCO_3 でクエンチし、さらに15分間攪拌し続けた。沈降したN, N'-ジシクロヘキシル尿素(DCU)をろ過により除去し、ろ過ケーキを追加量の CH_2Cl_2 で洗浄した。合わせたろ液を蒸発乾固し、残渣を、シリカゲルカラムで、またはクロマトランシリカゲルプレート形を使用して、各化合物について記載した溶媒系から精製すると、遊離塩基として(±)5が得られた。塩酸塩は、(±)5を、少量の CH_2Cl_2 に溶かし、2.0等量の1MエーテルHClを添加することにより調製した。溶媒を減圧下で除去し、HCl塩を、以下に示した溶媒から再結晶した。以下に示した収率は、全ステップについてのものである。

【0878】

例103

【0879】

(±)ートランス-2-ニトロ-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]フェニルアセトアミド塩酸塩 [(±)5aHCl]

ADL-01-0012-3

【0880】

2-ニトロフェニル酢酸から調製した[精製用の溶媒、 CH_2Cl_2 : CH_3OH : 28% NH_4OH (98 : 2 : 2)] : 白色固体として収率21% (2-プロパノール) ; 融点267~269°C (分解) ; ^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ 1.00~1.44 (m, 2H)、1.60~2.35 (m, 8H)、2.85 (m, 1H)、3.15 (s, 3H)、3.18~3.35 (m, 4H)、3.40 (m, 1H)、3.85 (m, 1H)、4.33 (dd, $J=10.0\text{Hz}$, 2H)、4.64 (m, 1H)、7.35 (m, 1H)、7.56 (m, 2H)、8.05 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H)、11.02 (bs, 1H)。元素分析、 $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ の計算値 : C、59.75 ; H、7.39 ; Cl、9.28 ; N、11.00。実測値 : C、59.98 ; H、7.38 ; 8.96 ; N、10.85。

【0881】

例104

【0882】

(±)-トランス-2-アミノ-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]フェニルアセトアミド塩酸塩 [(±)5bHCl]

ADL-01-0014-9

【0883】

(±)5aHCl (0.5 g, 1.31 mmol) の30 mL CH₃OH溶液に、10% Pd/C (100 mg) を加え、周囲温度で3時間、Parr装置で50 psiで水素化した。触媒をセライトろ過により取り除き、熱CH₃OHで洗浄し、合わせたろ液を蒸発乾固した。残渣を2-プロパノールから再結晶すると、白色固体として(±)5bHClが0.45 g (95%) 得られた；融点213～215℃；¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.05～1.40 (m, 2H)、1.65～2.25 (m, 8H)、3.10 (s, 3H)、2.90～3.25 (m, 4H)、3.50 (d, J=12.0 Hz, 1H)、3.65 (m, 1H)、3.88 (m, 1H)、4.20 (d, J=12.5 Hz, 1H)、4.70 (m, 1H)、6.65 (m, 2H)、7.00 (m, 2H)、7.25 (bs, 2H)。元素分析、C₁₉H₂₉N₃O₂・HCl・0.5H₂Oの計算値：C、63.23；H、8.66；N、11.64。実測値：C、63.59；H、8.76；N、11.61。

【0884】

例105

【0885】

(±)-トランス-2-ニトロ-4,5-ジクロロ-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]フェニルアセトアミド塩酸塩 [(±)5cHCl]

ADL-01-0015-6

【0886】

化合物は、文献の方法 (DeCosata, B. ; Linda, B. ; Rothman, R. B. ; Jacobson, A. E. ; Bykov, V. ; Pert, A. ; Rice, K. E.、FEBBS Lett. 1989, 249, 178-182) に従って調製した；¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.15～1.45 (m, 2H)、1.55～2.30 (m, 8H)、3.10

(s、3H)、2.85~3.20 (m、4H)、3.40 (m、1H)、3.88 (m、1H)、4.25 (d、 $J=14.5\text{ Hz}$ 、1H)、4.45 (d、 $J=15.0\text{ Hz}$ 、1H)、4.65 (m、1H)、7.70 (s、1H)、8.13 (s、1H)。元素分析、 $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\cdot\text{HCl}$ の計算値：C、50.62；H、5.81；N、9.32。実測値：C、50.61；H、5.61；N、9.20。

【0887】

例106

【0888】

(±)ートランスー2ーアミノー4, 5ージクロローNーメチルーNー[2ー(1ーピロリジニル)シクロヘキシル]フェニルアセトアミド塩酸塩 [(±)5dHCl]
ADL-01-0016-4

【0889】

文献の手順 (DeCosata, B. ; Linda, B. ; Rothman, R. B. ; Jacobson, A. E. ; Bykov, V. ; Pert, A. ; Rice, K. E. , FEBBS Lett. 1989, 249, 178-182) に従って(±)5cHClから得られた； ^1H NMR (200MHz、 CDCl_3) δ 1.10~1.40 (m、4H)、1.48~2.20 (m、8H)、3.00 (s、3H)、3.10~3.30 (m、4H)、3.55 (d、 $J=14.0\text{ Hz}$ 、1H)、3.85 (d、 $J=14.0\text{ Hz}$ 、1H)、4.50 (m、1H)、6.75 (s、1H)、7.08 (s、1H)。元素分析、 $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}\cdot\text{HCl}\cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ の計算値：C、52.54；H、6.84；N、9.67。実測値：C、52.561；H、6.63；N、9.33。

【0890】

例107

【0891】

(±)ートランスー2ーメタンスルホンアミドーNーメチルーNー[2ー(1ーピロリジニル)シクロヘキシル]ーフェニルアセトアミド塩酸塩 [(±)5eHCl]
ADL-01-0025-5

【0892】

窒素雰囲気下、0℃の、(±)5b (1.0g、3.2mmol)の遊離塩基の40mLの乾燥CH₂Cl₂溶液に、Et₃N (1.86g、18.4mmol)を加えた。塩化メタンスルホンル (1.14g、9.92mmol)の15mLの乾燥CH₂Cl₂溶液を、15分以内に滴下して加えた。室温で2時間後、TLC [溶媒系：CHCl₃ : CH₃OH : 28%NH₄OH (93 : 5 : 2)]により、依然として出発物質が存在することが示された。追加量のEt₃N (1.86g)および塩化メタンスルホンル (1.14g)を加え、さらに2時間攪拌し続け、その時点までに出発物質は反応混合物に存在しなかった。混合物を40mLのCH₂Cl₂で希釈した後、飽和NaHCO₃、水、飽和塩溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。減圧下で溶媒を除去すると、褐色の泡状物としてビススルホンアミドが得られ、これを次の加水分解で直接使用した。

【0893】

ビススルホンアミド (1.0g、2.12mmol)の60mLのCH₃OH : THF (2 : 1)溶液に、10MのNaOH水 (0.96mL、9.6mmol)を加えた¹³。混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、1N HClで酸性とした。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をCH₂Cl₂に再度溶かした。次いで、CH₂Cl₂層を、5%NaHCO₃、飽和塩溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。減圧下で溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶媒系：CH₂Cl₂ : CH₃OH : 28%NH₄OH (95 : 5 : 2)]により、モノスルホンアミド (遊離塩基)が油状物として得られた；¹H NMR (200MHz、CDCl₃) δ 1.05~1.95 (m、12H)、2.45~2.80 (m、5H)、2.95 (s、3H)、3.10 (s、3H)、3.50 (d、J=13.8Hz、1H)、3.65 (m、1H)、3.85 (d、J=14.0Hz、1H)、4.45 (m、1H)、7.05 (m、1H)、7.15 (m、2H)、7.45 (d、J=8.5Hz、1H)。塩酸塩は、遊離塩基をCH₂Cl₂に溶かし、1.2等量の1MエーテルHClを添加し、2-プロパノールから再結晶することにより調製すると、ベージュ色の固体として(±)5e HClが0.37g (38%)得られた；融点229~231℃；¹

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.10~2.20 (m, 12H)、2.90~3.20 (m, 4H)、3.00 (s, 3H)、3.15 (s, 3H)、3.50 (m, 1H)、3.65 (d, J=13.5Hz, 2H)、3.80 (m, 1H)、4.40 (m, 1H)、7.05~7.30 (m, 3H)、7.60 (d, J=8.0Hz, 1H)、8.90 (bs, 1H)。元素分析、C₂₀H₃₁N₃O₃S·HCl·0.25H₂Oの計算値：C、55.28；H、7.54；N、9.67。実測値：C、55.40；H、7.39；N、9.49。

【0894】

参考文献

(13) Li, C.-S. ; Black, W. C. ; Chan, C.-C. ; Ford-Hutchinson, A. W. ; Gauthier, J.-Y. ; Gordon, R. ; Guay, D. ; Kargman, S. ; Lau, C. K. ; Mancini, J. ; Ouimet, N. ; Roy, P. ; Vickers, P. ; Wong, E ; Young, R. N. ; Zamboni, R. ; Prasit, P.、J. Med. Chem. 1995、38、4897-4905。

【0895】

例108

【0896】

N-[2-(±)-トランス-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]-フェニルアセトアミド]グリシン塩酸塩 [(±)5fHCl]

ADL-01-0028-9

【0897】

窒素雰囲気下、室温の、(±)5b (遊離塩基、1.0g、3.2mmol)の15mL乾燥DMF攪拌溶液に、95%NaH (0.083g、3.3mmol)を加えた。室温で30分間攪拌した後、濁った溶液をブromo酢酸tert-ブチル (0.66g、3.4mmol)の10mL乾燥DMF攪拌溶液に加えた。反応混合物を72時間攪拌し続けたが、反応混合物のTLC [溶媒系：CHCl₃：CH₃OH：28%NH₄OH (93：5：2)]により、依然として出発物質が存在していることが示された。溶媒を減圧下で除去し、残渣をCH₂Cl₂/水に分配した。生成物をシリカゲルカラムでCH₂Cl₂：CH₃OH (9

: 1) から精製し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{Et}_2\text{O}$ (1:1) から再結晶すると、対応する *tert*-ブチルエステルが 0.16 (12%) 得られた; ^1H NMR (200MHz、 CDCl_3) δ 1.05~1.35 (m、4H)、1.35 (s、9H)、1.55~2.20 (m、8H)、2.92 (b、4H)、3.12 (s、3H)、3.45 (m、1H)、3.60 (d、 $J=14.0\text{Hz}$ 、2H)、3.78 (bt、2H)、3.95 (m、1H)、5.75 (b、1H)、6.38 (d、 $J=6.5\text{Hz}$ 、1H)、6.60 (t、 $J=5.5\text{Hz}$ 、1H)、7.00 (m、2H)。出発物質も50%の収率で回収した。

【0898】

tert-ブチルエステル (0.16g、0.372mmol) を、10mL の4N HCl水に懸濁し、1滴のアニソールを加え、混合物を24時間室温で攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を CH_3CN に再度溶かし、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸発させ、残渣を2-プロパノール:エーテル (1:1) から再結晶すると、(±)5f HClが白色固体として0.070g (42%) 得られた; 融点212~214℃ (分解); ^1H NMR (200MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.15~2.25 (m、12H)、2.90 (m、1H)、3.05 (s、3H)、3.14~3.70 (m、6H)、3.85 (bs、2H)、4.55 (b、1H)、6.37 (d、 $J=6.0\text{Hz}$ 、1H)、6.55 (t、 $J=5.0\text{Hz}$ 、1H)、6.95 (m、2H)、9.80 (b、1H)。元素分析、 $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ の計算値: C、58.93; H、8.00; N、9.81。実測値: C、58.79; H、7.64; N、9.43。

【0899】

例109

【0900】

(±)-トランス-4-トリフルオロメチル-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]-フェニルアセトアミド塩酸塩 [(±)5g HCl]

ADL-01-0066-9

【0901】

窒素雰囲気下で、4-トリフルオロメチルフェニル酢酸（1.45 g、7.08 mmol）の10 mL 乾燥 CH_2Cl_2 溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（HOBt）（0.95 g、7.08 mmol）を加え、攪拌した。反応混合物を0→5℃に冷却し、固体EDCI（[1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドHCl]）（1.35 g、7.08 mmol）を加え、この温度で30分間攪拌した。（±）3（1.0 g、5.48 mmol）の10 mL 乾燥 CH_2Cl_2 溶液を加え、次いで、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（ヒューニツヒ塩基）（0.915 g、7.08 mmol）を加えた。反応混合物を、室温まで加温しながら24時間攪拌した。次いで、反応混合物を過剰の氷冷飽和 NaHCO_3 水溶液に注ぎ、30分間攪拌した。 CH_2Cl_2 で希釈した後、有機層を分離し、飽和塩溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を除去すると、褐色の油状物が得られ、これをシリカゲルカラム〔溶媒系： CH_2Cl_2 ： CH_3OH ：28% NH_4OH （99：1：2）〕でクロマトグラフィーにかけると、所望の生成物が遊離塩基として得られた。塩酸塩を1 M エーテルHCl から調製し、 CH_2Cl_2 ： Et_2O （1：1）から再結晶すると、（±）5 g HCl がクリーム色の固体として0.68 g（30%）得られた；213～215℃； ^1H NMR（200 MHz、 CDCl_3 ） δ 1.02～1.47（m、4H）、1.52～2.22（m、8H）、2.75～2.90（m、2H）、2.94（s、3H）、3.07（m、1H）、3.37（m、1H）、3.62（d、 $J=15.0\text{ Hz}$ 、1H）、3.77（m、1H）、4.17（d、 $J=15.0\text{ Hz}$ 、1H）、4.57（m、1H）、7.30（d、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、2H）、7.38（d、 $J=8.0\text{ Hz}$ 、2H）。元素分析、 $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}\cdot\text{HCl}\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ の計算値：C、58.68；H、7.02；N、6.84。実測値：C、58.68；H、6.84；N、6.69。

【0902】

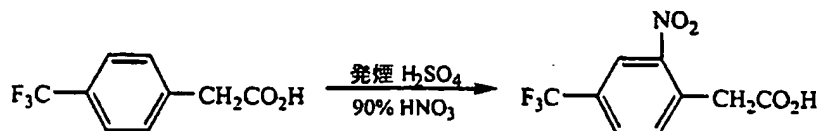
4-トリフルオロメチルフェニル酢酸のニトロ化

【0903】

一般的手順；

【0904】

【化75】



【0905】

2-ニトロ-4-トリフルオロメチルフェニル酢酸の調製 [4, R=2-NO₂, (4-CF₃)-C₆H₄CH₂]

【0906】

無水雰囲気下で、0℃の、4-トリフルオロメチルフェニル酢酸（2.5g、12.25mmol）の8mL氷酢酸溶液に、5mLの発煙H₂SO₄（11%SO₃）（注意！）を加え、次いで、90%HNO₃（3.5mL、73.14mmol）を10分以内に注意して加えた。次いで、反応混合物を室温で2時間攪拌し、氷水に注いだ。得られた固体をろ過し、冷脱イオン水で洗浄すると、乾燥後に所望の生成物がオフホワイトの固体として2.5g（82%）得られた；

¹H NMR（200MHz、CDCl₃）δ 4.02（s、2H）、7.41（d、J=8.0Hz、2H）、7.74（d、J=8.0Hz、2H）、8.28（s、1H）。生成物は以下の反応に直接使用した。

【0907】

例110

【0908】

(±)-トランス-2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]-フェニルアセトアミド塩酸塩 [(±)5hHCl]

ADL-01-0065-1

【0909】

2-ニトロ-4-トリフルオロメチルフェニル酢酸から、例11に記載の手順に従って調製すると、(±)5hHClがクリーム色の固体として56%の収率で

得られた；融点259～261℃（分解）； ^1H NMR（200MHz、 CDCl_3 ） δ 1.10～1.42（m、4H）、1.51～2.25（m、8H）、2.95～3.25（m、3H）、3.14（s、3H）、3.40（m、1H）、3.90（m、1H）、4.35（d、 $J=13.8\text{Hz}$ 、1H）、4.55（d、 $J=14.0\text{Hz}$ 、1H）、4.60（m、1H）、7.80（dd、 $J=7.8\text{Hz}$ 、2H）、8.25（s、1H）。元素分析、 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ の計算値：C、52.86；H、6.10；N、9.25。実測値：C、52.85；H、6.02；N、9.13。

【0910】

例111

【0911】

(±)ートランスー2ーアミノー4ートリフルオロメチルーNーメチルーNー[2ー(1ーピロリジニル)シクロヘキシル]ーフェニルアセトアミド塩酸塩 [(±)5 i H C l]

ADL-01-0080-0

【0912】

遊離塩基4h（0.4g、0.97mmol）の20mL無水アルコール溶液に、2mlのヒドラジン水和物を加え、反応混合物を50℃で窒素雰囲気下で攪拌した。ラネー（登録商標）ニッケル（水中50%スラリー）をゆっくりと加え、反応の進行をTLCプレート〔溶媒系： CHCl_3 ： CH_3OH ：28% NH_4OH （99：1：2）〕によりモニタリングした。必要であれば、さらなるラネー（登録商標）ニッケルを反応混合物に加えた。反応が完了すれば、過剰のラネー（登録商標）ニッケルを導入して、ヒドラジン水和物を分解した。反応混合物をセライトパッドを通してろ過し、パッドを熱 CH_3OH で洗浄した。ろ液を蒸発乾固した。残渣をシリカゲルカラム〔溶媒系： CHCl_3 ： CH_3OH ：28% NH_4OH （99：1：2）〕で精製し、塩酸塩を、1MエーテルHClから調製した。 CH_2Cl_2 ： Et_2O （2：1）から再結晶すると、(±)5 i H C lが白色固体として0.2g（48%）得られた；融点248～250℃（分解）； ^1H NMR（200MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 1.15～2.18（

m、1.2 H)、3.00 (s、3 H)、3.15~4.10 (m、7 H)、4.50 (m、1 H)、6.80 (d、 $J=7.8$ Hz、1 H)、6.92 (s、1 H)、7.10 (d、 $J=8.0$ Hz、1 H)、10.0 (bs、1 H)。元素分析、 $C_{20}H_{28}F_3N_3O \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ の計算値：C、56.01；H、7.05；N、9.80。実測値：C、55.70；H、7.03；N、9.65。

【0913】

例112

【0914】

(±)-トランス-2-ビスメタンスルホンアミド-4-トリフルオロメチル-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]-フェニルアセトアミド塩酸塩 [(±)5jHCl]

ADL-01-0118-8

【0915】

化合物は、遊離塩基(±)5i (0.5 g、1.30 mmol) から、(±)5e の調製の最初の部分に記載した手順に従って調製した。ビスメタンスルホンアミドを、シリカゲルカラム [溶媒系： CH_2Cl_2 ： CH_3OH ：28% NH_4OH (96：2：2)] により精製すると、所望の生成物が泡状物として得られた。塩酸塩を1 MエーテルHClから調製し、2-プロパノール： Et_2O (1：1) から再結晶すると、(±)5jHClがベージュ色の固体として0.23 g (30%) 得られた；融点224~226℃ (分解)； 1H NMR (200 MHz、 $CDCl_3$) δ 1.12~1.51 (m、4 H)、1.53~2.24 (m、8 H)、1.82~3.17 (m、2 H)、2.98 (s、3 H)、3.32~3.56 (m、2 H)、3.28 (s、3 H)、3.33 (s、3 H)、3.77 (m、1 H)、3.97 (d、 $J=14.0$ Hz、1 H)、4.27 (d、 $J=14.0$ Hz、1 H)、4.62 (m、1 H)、7.39 (s、1 H)、7.55 (d、 $J=8.0$ Hz、1 H)、7.85 (d、 $J=8.0$ Hz、1 H)。元素分析、 $C_{22}H_{32}F_3N_3O_5S_2 \cdot HCl$ の計算値：C、45.87；H、5.77；N、7.29。実測値：C、45.53；H、5.81；N、

7. 00。

【0916】

例113

【0917】

(±)-トランス-2-メタンスルホンアミド-4-トリフルオロメチル-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]-フェニルアセトアミド塩酸塩 [(±)5kHCl]

ADL-01-0137-8

【0918】

(±)5jHCl (0.16g、0.23mmol) の9mL CH₃OH:THF (2:1) 溶液に、室温で、0.12mLの10MのNaOH水を加え、混合物を30分間攪拌した。反応混合物を1N HClで中和し、蒸発乾固した。残渣をCH₂Cl₂に再度溶かし、飽和NaHCO₃水溶液で塩基性とした。有機層を分離し、水、飽和塩溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去すると、生成物が遊離塩基として得られた。塩酸塩は、1MエーテルHClから調製し、CH₂Cl₂:Et₂O (1:1) から再結晶化すると、(±)5kHClがベージュ色の固体として0.085g (61%) 得られた；209~211℃ (分解)；¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.15~1.24 (m, 4H)、1.50~2.10 (m, 8H)、2.20 (m, 2H)、2.90~3.10 (m, 2H)、3.05 (s, 6H)、3.55 (m, 2H)、3.80 (m, 1H)、4.64 (m, 1H)、7.20 (dd, J=7.8Hz, 2H)、7.88 (s, 1H)、9.00 (s, 1H)。元素分析、C₂₁H₃₀F₃N₃O₃S·HCl·0.125H₂Oの計算値：C、50.42；H、6.30；N、8.40。実測値：C、50.62；H、6.49；N、8.00。

【0919】

例114

【0920】

N-[2-(±)-トランス-4-トリフルオロメチル-N-メチル-N-[2-(

1-ピロリジニル)シクロヘキシル]-フェニルアセトアミド]グリシン塩酸塩 [(±)51HCl]

ADL-01-0130-3

【0921】

窒素雰囲気下、0℃の、遊離塩基(±)5 i (0.767、2.0mmol)の10mL無水THF溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(ヒューニツヒ塩基)(1.55g、12.0mmol)を加えた。反応混合物を0℃で15分間攪拌し、次いで、プロモ酢酸t-ブチルエステル(1.95g、10.0mmol)を加え、反応混合物を室温まで加温しながら72時間攪拌し続けた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をCH₂Cl₂と水の間に分配した。次いで、有機層を飽和NaHCO₃、飽和塩溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を除去すると、粗生成物が得られ、これをシリカゲルカラム[溶媒系：CHCl₃：CH₃OH：28%NH₄OH(96：2：2)]で精製すると、中間体のt-ブチルエステルが0.477g(40%)得られた；¹H NMR(200MHz、CDCl₃) δ 1.05~1.25(m、4H)、1.38~1.90(m、8H)、1.40(s、9H)、2.15~2.75(m、5H)、2.85(s、3H)、3.60(m、2H)、3.75(d、J=4.0Hz、2H)、4.45(m、1H)、5.85(m、1H)、6.55(s、1H)、6.80(d、J=7.5Hz、1H)、7.10(d、J=7.8Hz、1H)。

【0922】

上記のt-ブチルエステル(0.47g、0.77mmol)を、10mLの4N HCl水に懸濁し、2~3滴のアニソールを加えた。反応混合物を室温で72時間攪拌し、ろ過した。ろ液を蒸発乾固し、CH₃CNに再度溶かし、再度ろ過し、濃縮した。エーテルの添加により、生成物が得られ、これをろ過し、エーテルで洗浄し、乾燥させると、(±)51HClがベージュ色の固体として0.17g(41%)得られた；融点178~180℃(分解)；MS(FAB) 442(M+1)；¹H NMR(200MHz、CDCl₃) δ 1.05~2.20(m、12H)、2.75(s、3H)、2.90~3.25(m、5H)

、3.30~3.55 (m、2H)、3.70~4.35 (m、4H)、4.65 (m、1H)、6.72 (s、1H)、6.80 (m、1H)、6.95 (d、J=7.7 Hz、1H)。元素分析、 $C_{22}H_{30}F_3N_3O_3 \cdot HCl \cdot 0.125Et_2O$ の計算値：C、55.47；H、6.67；N、8.62。実測値：C、55.64；H、7.06；N、9.00。

【0923】

例115

【0924】

(±)ートランスー3ートリフルオロメチルーNーメチルーNー[2ー(1ーピロリジニル)シクロヘキシル]ーフェニルアセトアミド塩酸塩 [(±)5mHCl]

ADL-01-0083-4

【0925】

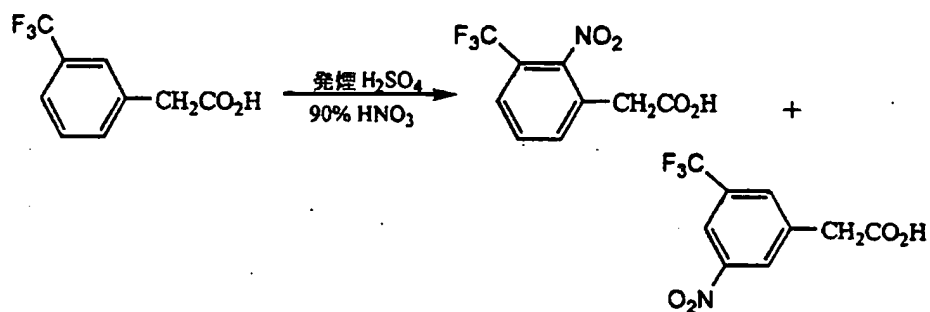
例IIに従って、(±)5mHClを、3ートリフルオロメチルフェニル酢酸から67%の収率でクリーム色の固体として調製した；融点245~247℃；¹H NMR (200MHz、 $CDCl_3$) δ 1.15~1.55 (m、4H)、1.60~2.30 (m、8H)、2.80~3.05 (m、2H)、3.00 (s、3H)、3.18 (m、1H)、3.45 (m、1H)、3.75 (d、J=15.0 Hz、1H)、3.85 (m、1H)、4.25 (d、J=14.8 Hz、1H)、4.65 (m、1H)、7.40 (m、4H)。元素分析、 $C_{20}H_{27}F_3N_2O \cdot HCl \cdot 0.25H_2O$ の計算値：C、58.68；H、7.02；N、6.84。実測値：C、58.46；H、7.17；N、6.69。

【0926】

3ートリフルオロメチルフェニル酢酸のニトロ化：

【0927】

【化76】



【0928】

2-ニトロ-3-トリフルオロメチルフェニル酢酸 [4、R=2-NO₂ (3-CF₃)-C₆H₄CH₂] の調製および5-ニトロ-3-トリフルオロメチルフェニル酢酸 [4、R=5-NO₂ (3-CF₃)-C₆H₄CH₂] の調製

【0929】

以前に示したように、3-トリフルオロフェニル酢酸のニトロ化により、分割不可能な2-および5-ニトロ化合物の1:1混合物が66%の収率で得られた。化合物の構造割当ては、¹H NMRスペクトルを基に実施した。混合物を縮合反応に使用した。

【0930】

例116

【0931】

(±)-トランス-5-ニトロ-3-トリフルオロメチル-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]-フェニルアセトアミド塩酸塩 [(±)5-nHCl] および(±)-トランス-2-ニトロ-3-トリフルオロメチル-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]-フェニルアセトアミド塩酸塩 [(±)5oHCl]

ADL-01-0087-5および

ADL-01-0088-3

【0932】

化合物は、例109に示したように、2-および5-ニトロフェニル酢酸の混合物から調製すると、生成物の混合物が得られた。最初に、化合物をシリカゲル

カラム〔溶媒系： CHCl_3 ： CH_3OH ：28% NH_4OH （96：2：2）〕で分離し、これにより、化合物の遊離塩基が純粋な混合物として得られた。生成物を再度、クロマトランで4mmシリカゲルプレート〔溶媒系：2% NH_4OH を含む CHCl_3 〕を使用して精製した。最初の生成物を単離し、塩酸塩に変換し、塩を2-プロパノール：エーテル（1：1）から再結晶すると、（±）5 nHCl がクリーム色の固体として10%の収率で得られた；融点236～238℃； ^1H NMR（200MHz、 CDCl_3 ） δ 1.15～1.55（m、4H）、1.65～2.30（m、8H）、2.85～3.20（m、3H）、3.10（s、3H）、3.40（m、1H）、3.70（d、 $J=14.0\text{Hz}$ 、1H）、3.85（m、1H）、4.60（brd、2H）、7.90（s、1H）、8.25（s、1H）、8.32（s、1H）。元素分析、 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\cdot\text{HCl}$ の計算値：C、53.39；H、6.05；N、9.34。実測値：C、53.28；H、6.06；N、9.36。

【0933】

第二生成物の（±）5 oHCl もまた、2-プロパノール：エーテル（1：1）からの塩酸塩の再結晶後に、10%の収率で白色固体として単離した；融点243～245℃（分解）； ^1H NMR（200MHz、 CDCl_3 ） δ 1.10～1.50（m、4H）、1.55～2.20（m、8H）、2.90～3.20（m、3H）、3.10（s、3H）、3.44（m、1H）、3.65（d、 $J=13.5\text{Hz}$ 、1H）、3.90（m、1H）、4.65（brd、2H）、7.70（s、1H）、7.82（s、2H）。元素分析、 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ の計算値：C、51.34；H、6.25；N、8.98。実測値：C、51.69；H、6.24；N、8.89。

【0934】

例117

【0935】

（±）-トランス-2-トリフルオロメチル-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]-フェニルアセトアミド塩酸塩 [(±)5 pHCl]

ADL-01-0114-7

【0936】

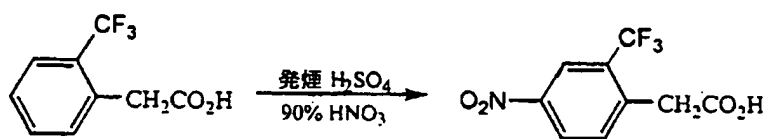
化合物を、2-トリフルオロメチルフェニル酢酸から、例IIに従って調製した。塩酸塩を、1MエーテルHClから調製し、2-プロパノール：エーテル（1：1）から再結晶すると、（±）5pHClが20%の収率で白色固体として得られた；融点282～284℃（分解）；¹H NMR（200MHz、CDCl₃）δ 1.20～1.50（m、4H）、1.55～2.30（m、8H）、3.85～3.04（m、2H）、3.08（s、3H）、3.10～3.27（m、1H）、3.40～3.60（m、1H）、3.90（m、d、J=14.5Hz、2H）、4.26（d、J=14.7Hz、1H）、4.63（m、1H）、7.26（t、J=8.0Hz、1H）、7.45（t、J=8.0Hz、1H）、7.60（t、J=7.5Hz、2H）。元素分析、C₂₀H₂₇F₃N₂O・HClの計算値：C、59.33；H、6.97；N、6.92。実測値：C、59.28；H、6.73；N、6.84。

【0937】

2-トリフルオロメチルフェニル酢酸のニトロ化：

【0938】

【化77】



【0939】

4-ニトロ-2-トリフルオロメチルフェニル酢酸 [4、R=4-NO₂ (2-CF₃)-C₆H₄CH₂] の調製

【0940】

スキームIIIに示した2-トリフルオロフェニル酢酸のニトロ化により、大半において対応する4-ニトロ誘導体得られ、ほんの痕跡量の6-ニトロ化合物がプロトンNMRにより検出された；¹H NMR（200MHz、CDCl₃）

3) δ 3.90 (s, 2H)、7.55 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、8.35 (dd, $J=2.4, 8.0$ Hz, 1H)、8.50 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)。化合物は、次のカップリング反応に直接使用した。

【0941】

例118

【0942】

(±)-トランス-4-ニトロ-2-トリフルオロメチル-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]-フェニルアセトアミド塩酸塩 [(±)5 qHCl]

ADL-01-0116-2

【0943】

化合物は、例109に記載のカップリング法に従って、4-ニトロ-2-トリフルオロフェニル酢酸から調製した。塩酸塩を既知の方法により調製し、2-ブロパノール：エーテル (1:1) から再結晶すると、(±)5 qHCl がベージュ色の固体として37%の収率で得られた；融点265~267℃ (分解)；¹H

NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.15~1.45 (m, 4H)、1.50~2.30 (m, 8H)、2.85~3.20 (m, 3H) 3.05 (s, 3H)、3.45 (m, 1H)、3.90 (m, d, $J=14.0$ Hz, 2H)、4.60 (brd, 2H)、8.00 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、8.25 (dd, $J=2.4, 8.0$ Hz, 1H)、8.40 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)。元素分析、C₂₀ H₂₆ F₃ N₃ O₃ · HCl の計算値：C、53.39；H、6.05；N、9.34。実測値：C、53.29；H、5.93；N、9.17。

【0944】

例119

【0945】

(±)-トランス-4-アミノ-2-トリフルオロメチル-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]-フェニルアセトアミド塩酸塩 [(±)5 rHCl]

ADL-01-0142-8

【0946】

化合物を、遊離塩基(±)5 q から、(±)5 h の調製について記載した還元手順に従って調製した。遊離塩基を、1 M エーテル HCl から二塩酸塩に変換し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{Et}_2\text{O}$ (6 : 3 : 1) から再結晶すると、(±)5 r 2 HCl が白色固体として68%の収率で得られた；融点288~290℃(分解)； ^1H NMR (200 MHz、DMSO- d_6) δ 1.10~2.20 (m、12H)、2.98 (s、3H)、3.00~3.30 (m、4H)、3.50 (m、1H)、3.80 (d、 $J=14.5\text{ Hz}$ 、1H)、4.20 (d、 $J=14.8\text{ Hz}$ 、1H)、4.50 (m、1H)、7.50 (m、3H)。元素分析、 $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ の計算値：C、52.64；H、6.63；N、9.21。実測値：C、52.67；H、6.52；N、9.06。

【0947】

例120

【0948】

(±)ートランスーNーメチルーNー[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]2, 2-フェニルアセトアミド塩酸塩 [(±)5 s HCl]

ADL-01-0013-1

【0949】

化合物は、ジフェニル酢酸から、アリールアセトアミドの調製についての一般的な手順に従って調製した。塩酸塩を2-プロパノールから再結晶すると、(±)5 s HCl が白色固体として20%の収率で得られた；融点295~297℃(分解)； ^1H NMR (200 MHz、 CDCl_3) δ 1.20~2.40 (m、12H)、2.85~3.15 (m、2H)、3.00 (s、3H)、3.25~3.60 (m、2H)、3.95 (m、1H)、4.75 (m、1H)、5.70 (s、1H)、7.35 (m、10H)。元素分析、 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ の計算値：C、71.92；H、8.09；N、6.71。実測値：C、72.25；H、8.40；N、6.52。

【0950】

例121

【0951】

(±)-トランス-4-メチルスルホニル-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジ
ニル)シクロヘキシル]フェニルアセトアミド塩酸塩 [(±)5 t H C l]

ADL-01-0071-9

【0952】

化合物は、4-メチルスルホニルフェニル酢酸から、例109の方法に従って調製し、塩酸塩を $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{Et}_2\text{O}$ (1:1) から再結晶化すると、(±)5 t H C l がクリーム色の固体として50%の収率で得られた；融点 $152 \sim 154^\circ\text{C}$ (分解)； ^1H NMR (200MHz 、 CDCl_3) δ 1.10~2.30 (m、12H)、2.95 (s、6H)、3.00~3.25 (m、2H)、3.40 (m、2H)、3.65 (d、 $J=14.5\text{Hz}$ 、1H)、3.85 (m、1H)、4.35 (d、 $J=14.0\text{Hz}$ 、1H)、4.67 (m、1H)、7.45 (d、 $J=8.0\text{Hz}$ 、2H)、7.80 (d、 $J=8.0\text{Hz}$ 、2H)。元素分析、 $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ の計算値：C、54.35；H、7.75；N、6.34。実測値：C、54.20；H、7.38；N、6.15。

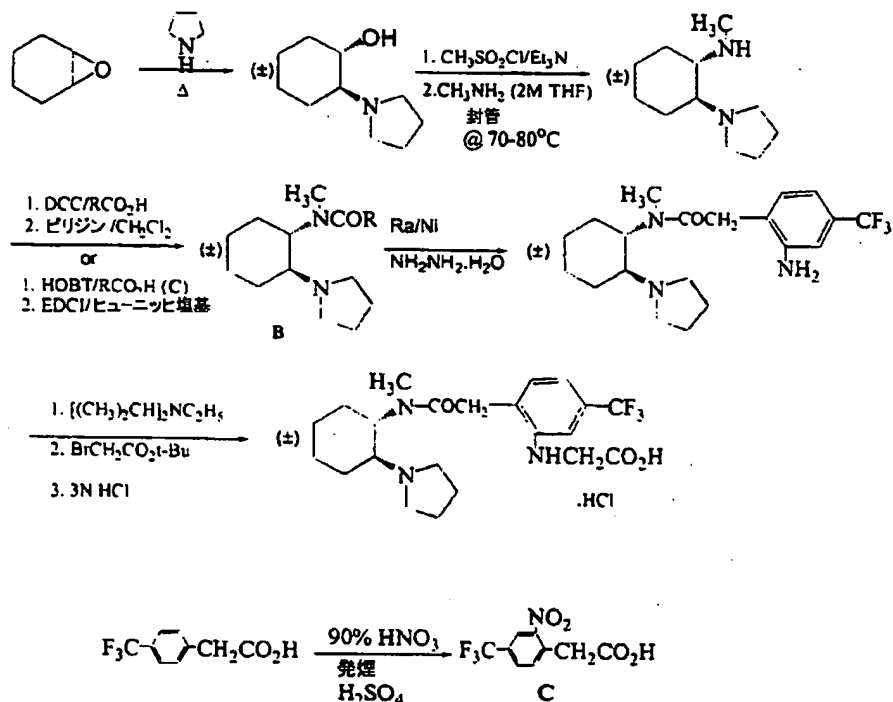
【0953】

式IVAの化合物4aから4lの調製は、スキームOに記載する。

【0954】

【化78】

スキーム O



【0955】

キラル化合物は、エナンチオ的に純粋なジアミンBから調製した。

【0956】

例4a

【0957】

(Z)-4-[2-((±)-トランス-2-アミノ-4,5-ジクロロ-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)-シクロヘキシル]フェニルアセトアミド)]4-オキソ-2-ブテン酸

【0958】

(±)-トランス-2-アミノ-4,5-ジクロロN-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]-フェニルアセトアミド3 (0.12g, 0.312mmol) の無水THF (2.5mL) 溶液に、窒素雰囲気下で、無水マレイン酸 (0.03g, 0.312mmol) を加えた。反応混合物を室温で3日間攪拌した。沈降した固体をろ別し、無水THFで洗浄し、乾燥させると4a (

0.088 g、58%) が得られた；融点246～248℃（分解）；MS（FAB）482（ M^+ ）。元素分析、 $C_{23}H_{29}Cl_2N_3O_4 \cdot H_2O$ の計算値：C、55.20；H、6.24；N、8.40。実測値：C、55.32；H、6.01；N、8.09。

【0959】

参考文献

3. de Costa, B. R. 等、FEBS Lett. 249、178-182(1989)。

【0960】

例4b

【0961】

(Z)-4-[2-((±)-トランス-2-アミノ-4-トリフルオロメチル-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)-シクロヘキシル]-フェニルアセトアミド)]4-オキソ-2-ブテン酸

【0962】

化合物4bは、(±)-トランス-2-アミノ-4-トリフルオロメチル-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)-シクロヘキシル]フェニルアセトアミドから、上記の手順に従って、60%の収率で調製した；融点256～258℃； 1H NMR (300MHz、DMSO- d_6) δ 1.15～2.18 (m、12H)、3.01 (s、3H)、3.15～4.10 (m、7H)、4.50 (m、1H)、5.95 (d、 $J=15.0$ Hz、1H)、6.35 (d、 $J=14.5$ Hz、1H)、7.37 (m、2H)、8.16 (s、1H)。元素分析、 $C_{24}H_{30}F_3N_3O_4$ の計算値：C、59.87；H、6.28；N、8.37。実測値：C、59.64；H、6.14；N、8.57。

【0963】

例4c

【0964】

(±)-トランス-2-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]-ピリジルアセトアミド二塩酸塩

【0965】

化合物4cは、2-ピリジル酢酸塩酸塩および(±)-トランス-2-ピロリジニル-N-メチルシクロヘキシルアミン³から、一般的な手順に従って、37%の収率で調製した；融点264~266℃(分解)；¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) δ 1.10~2.00(m、12H)、3.04(s、3H)、3.15~4.70(m、5H)、4.30(d、J=16Hz、1H)、4.55(m、1H)、4.67(d、J=16.0Hz、1H)、7.82(t、J=7.5Hz、1H)、8.10(d、J=7.8Hz、1H)、8.55(t、J=7.5Hz、1H)、8.88(d、J=7.0Hz、1H)。元素分析、C₁₈H₂₇N₃O₂HCl_{0.25}H₂Oの計算値：C、57.07；H、7.85；N、11.09。実測値：C、57.04；H、7.48；N、10.69。

【0966】

例4d

【0967】

(±)-トランス-3-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]-5-ブロモ-ピリジルアセトアミド塩酸塩

【0968】

化合物4dは、5-ブロモ-3-ピリジル酢酸から、77%の収率で調製した；融点130~132℃；¹H NMR(遊離塩基200MHz、CDCl₃) δ 1.00~2.00(m、12H)、2.88(s、3H)、2.35~2.77(m、5H)、3.75(m、2H)、4.50(m、1H)、7.65(bs、1H)、8.30(bs、1H)、8.67(s、1H)。元素分析、C₁₈H₂₆BrN₃O₂HClの計算値：C、51.87；H、6.53；N、10.08。実測値：C、51.48；H、6.11；N、9.70。

【0969】

例4e

【0970】

(±)-トランス-3,5-ジトリフルオロメチル-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]フェニルアセトアミド塩酸塩

【0971】

3, 5-ジートリフルオロメチルフェニル酢酸から、27%の収率で調製した；融点211~213℃；¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.20~2.25 (m, 12H)、3.04 (s, 3H)、3.00~3.35 (m, 3H)、3.50 (m, 1H)、3.80 (d, J=15.0Hz, 1H)、4.00 (m, 1H)、4.60 (m, 2H)、7.75 (s, 1H)、7.84 (s, 2H)。元素分析、C₂₁ H₂₆ F₆ N₂ O₄ HClの計算値：C、53.34；H、5.75；N、5.92。実測値：C、53.14；H、5.74；N、5.76。

【0972】

例4 f

【0973】

(±)-トランス-3-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]-(トランス-3-フリル)アセトアミド塩酸塩

【0974】

化合物4 fは、トランス-3-フランアクリル酸から、56%の収率で調製した；融点164~166℃(分解)；¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.20~2.25 (m, 12H)、3.15 (s, 3H)、2.75~3.95 (m, 4H)、4.70 (m, 2H)、6.57 (bs, 1H)、6.65 (d, J=15.0Hz, 1H)、7.34 (s, 1H)、7.46 (d, J=15.2Hz, 1H)、7.55 (s, 1H)。元素分析、C₁₈ H₂₆ N₂ O₃ · HCl · 0.5H₂Oの計算値：C、62.15；H、8.11；N、8.05。実測値：C、61.94；H、8.01；N、7.91。

【0975】

例4 g

【0976】

(±)-トランス-2-メトキシ-3-メチルスルファモイル-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]フェニルアセトアミド塩酸塩

【0977】

化合物4gは、2-メトキシ-3-メチルスルファモイル-フェニル酢酸（メチル2-メトキシフェニル酢酸から以前に報告された手順により調製）から、45%の収率で調製した；融点168~170℃；¹H NMR（200MHz、CDCl₃）δ1.15~2.20（m、12H）、2.52（d、J=2.5Hz、3H）、2.76（s、3H）、2.40~2.70（m、4H）、3.58（d、J=5.0Hz、1H）、3.79（s、3H）、3.84（d、J=4.8Hz、1H）、4.75（m、2H）、6.84（d、J=8.7Hz、1H）、7.65（m、2H）。元素分析、C₂₁H₃₃N₃O₄S·HCl·0.5H₂Oの計算値：C、53.78；H、7.52；N、8.96。実測値：C、53.80；H、7.50；N、8.90。

【0978】

例4h

【0979】

(±)-トランス-3-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]インドールアセトアミド塩酸塩

【0980】

インドール3-酢酸から61%の収率で調製した；262~264℃；¹H NMR（300MHz、DMSO-d₆）δ1.20~2.15（m、12H）、2.95（s、3H）、2.97~3.55（m、4H）、3.83（s、2H）、4.55（m、2H）、6.96（t、J=7.5Hz、1H）、7.02（t、J=7.0Hz、1H）、7.17（s、1H）、7.31（d、J=8.0Hz、1H）、7.57（d、J=7.8Hz、1H）。元素分析、C₂₁H₂₉N₃O₄·0.9HClの計算値：C、67.75；H、8.10；N、11.29。実測値：C、67.78；H、8.12；N、11.22。

【0981】

例4i

【0982】

(±)-トランス-4-フルオロ-3-メチルスルファモイル-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]フェニルアセトアミド塩酸塩

【0983】

化合物4 i は、4-フルオロ-3-メチルスルファモイルフェニル酢酸から、48%の収率で調製した；融点265~267℃；¹H NMR (200MHz、DMSO-d₆) δ 1.30~2.20 (m、12H)、2.60 (s、3H)、3.06 (s、3H)、3.15~3.80 (m、4H)、3.91 (d、J=15.0Hz、1H)、4.20 (d、J=15.5Hz、1H)、4.65 (m、1H)、7.50 (t、J=8.0Hz、1H)、7.75 (m、2H)。元素分析、C₂₀ H₃₀ FN₃ O₃ S·HCl·H₂Oの計算値：C、51.55；H、7.14；N、9.02。実測値：C、51.93；H、6.81；N、8.70。

【0984】

例4 j

【0985】

N-[1S, 2S-トランス-4-トリフルオロメチル-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]-フェニルアセトアミド]グリシン塩酸塩

【0986】

1S, 2S-トランス-2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]-フェニルアセトアミド塩酸塩

【0987】

(1S, 2S)-(+)トランス-2-ピロリジニル-N-メチルシクロヘキシルアミン³ (1.9g、10.42mmol)の無水CH₂Cl₂ (25mL)溶液に、窒素雰囲気下で、2-ニトロ-4-トリフルオロフェニル酢酸¹ (3.9g、15.63mmol)およびピリジン (0.42mL、5.21mmol)を加えた。反応混合物を0℃に冷却し、DCC (4.3g、20.84mmol)を一度に加え、混合物を3.5時間攪拌した。TLC [溶媒系：CH₂Cl₂；CH₃OH；28%NH₄OH (95：5：2)]により、出発物質は存在しないことが示された。DCUをろ過により除去し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を10%クエン酸 (100mL)とエーテル (100mL)の間に分配した。エーテル層を廃棄し、水層をエーテルで2回洗浄した。次いで、水層を28%水

酸化アンモニアでアルカリ性とし、生成物を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発乾固すると、粗生成物が得られた。

塩酸塩を1Mエーテル HCl から調製し、2-プロパノール：エーテル（1：1）から再結晶すると、所望の生成物4.2g（97%）が得られた； $[\alpha]^{18.6}_{589}$

-20.42° （ $c\ 1.01$ 、 CH_3OH ）； $^1\text{H NMR}$ （300MHz、 CDCl_3 ） δ 1.20~2.35（m、12H）、2.98~3.28（m、4H）、3.20（s、3H）、3.45（m、1H）、3.98（m、1H）、4.45（d、 $J=14.0\text{Hz}$ 、1H）、4.70（d、 $J=14.5\text{Hz}$ 、1H）、7.80（d、 $J=8.7\text{Hz}$ 、1H）、7.92（d、 $J=8.0\text{Hz}$ 、1H）、8.34（s、1H）。化合物は次の反応に直接使用した。

【0988】

1S, 2S-トランス-2-アミノ-4-トリフルオロメチル-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]フェニル-アセトアミド塩酸塩

【0989】

塩酸塩としての上記の2-ニトロ化合物（4.1g、9.09mmol）を、メタノール（30mL）に溶かし、 Pt_2O （0.4g）を加え、室温で大気圧で1時間水素化した。触媒をろ別し、熱メタノールで洗浄し、合わせたろ液を蒸発乾固した。残渣を酢酸エチルから再結晶すると、2-アミノ化合物が塩酸塩として3.2g（84%）得られた； $[\alpha]^{18.6}_{589} -6.48^\circ$ （遊離塩基、 $c\ 0.51$ 、 CH_3OH ）； $^1\text{H NMR}$ （300MHz、 CDCl_3 ） δ 1.25~2.35（m、12H）、3.00~3.30（m、4H）、3.15（s、3H）、3.45（m、1H）、3.97（m、1H）、4.35（m、1H）、4.80（m、1H）、6.90（s、d、2H）、7.05（d、 $J=7.5\text{Hz}$ 、1H）。2-アミノ化合物の遊離塩基を使用して、標的化合物を調製した。

【0990】

2-アミノ化合物（遊離塩基、2.8g、7.30mmol）を、無水THF（20mL）に窒素雰囲気下に加えた。N, N-ジイソプロピルエチルアミン（

1.88 g、14.60 mmol) を室温に加え、次いで、プロモ酢酸 t-ブチル (2.14 g、11.0 mmol) を加え、反応混合物を室温で3日間撹拌した。TLC [溶媒系: CH₂Cl₂; CH₃OH; 28% NH₄OH (95:5:2)] により、依然として出発物質が存在することが示され、反応混合物に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.88 g、14.60 mmol) およびプロモ酢酸 t-ブチル (2.14 g、11.0 mmol) を添加した後に、60~70℃ (油浴温度) に48時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去した。次いで、残渣をCH₂Cl₂ に再度溶かし、水、10% NaHCO₃ 水、飽和塩溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去すると、粗生成物が得られ、これをシリカゲルカラム [溶媒系: CH₂Cl₂; CH₃OH; 28% NH₄OH (98:2:2)] で泡状物としての所望の t-ブチルエステル 2.3 g (63%) に精製した; $[\alpha]^{19.5}_{589}$ -9.5° (c 1.0, CH₂Cl₂) ; キラル純度 (>90%) の化合物を、キラルパック (登録商標) ADカラムで確認した; MS (FAB) 498 (M+1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.10~2.00 (m, s, 21H)、2.45~2.75 (m, 4H)、2.90 (s, 3H)、3.70 (m, 2H)、3.88 (m, 2H)、4.50 (m, 1H)、6.65 (s, 1H)、6.90 (d, J=7.0 Hz, 1H)、7.20 (d, J=7.5 Hz, 1H)。

【0991】

t-ブチルエステル (2.1 g、4.22 mmol) を酢酸 (20 mL) に溶かし、4N HCl 水 (25 mL) を加えた。4滴の p-アニソールを添加した後、反応混合物を室温で4日間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を最小限の量のアセトニトリルに再度溶かし、過剰のエーテルを加えた。得られた固体をろ過し、エーテルで洗浄し、乾燥させた。アセトニトリル: 酢酸エチル (1:1) から再結晶すると、化合物 4j (1.0 g、50%) が得られた; 融点 176~178℃; $[\alpha]^{20.5}_{589}$ +6.5° (c 0.5, CH₂Cl₂) ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.10~2.05 (m, s, 12H)、2.70 (s, 3H)、2.98~3.30 (m, 4H)、3.40~

4. 15 (m、6H)、6. 65 (s、1H)、6. 82 (d、 $J=7.5\text{ Hz}$ 、1H)、7. 10 (d、 $J=7.5\text{ Hz}$ 、1H)。元素分析、 $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ の計算値：C、55. 29；H、6. 54；N、8. 79。実測値：C、55. 61；H、6. 76；N、8. 97。

【0992】

例4k

【0993】

N-[1R, 2R-トランス-4-トリフルオロメチル-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]-フェニルアセトアミド]グリシン塩酸塩

【0994】

化合物は、(1R, 2R)-(-)-トランス-2-ピロリジニル-N-メチルシクロヘキシル-アミン³ (1. 9g、10. 42mmol) から、上記の順に従って、36%の収率で調製した； $[\alpha]_{\text{D}}^{20.5}{}_{589} -7.4^\circ$ (c 0. 52、 CH_2Cl_2)。元素分析、 $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.25\text{CH}_3\text{CN}$ の計算値：C、55. 35；H、6. 55；N、9. 32。実測値：C、55. 78；H、6. 81；N、9. 24。

【0995】

組成物の態様において、本発明の κ アゴニスト化合物は、経口、局所、並びに局在製剤に製剤化される。

【0996】

組成物は、全身投与のための、注射液として、経口製剤および直腸製剤として、並びに局所および局在投与のための、クリーム剤、水性または非水性懸濁剤、ローション剤、乳剤、微粒子を含む懸濁剤または乳剤、ゲル、泡沫状エアゾール、皮膚、眼、唇および粘膜に適用するための固体および他の適切なビヒクルとして、坐剤または腔投与用のクリーム剤として、および絆創膏、貼付剤、生体接着剤および包帯との組合せ剤として製剤化される。該化合物は、局所麻酔剤および他の治療剤などの他の薬剤と組合せて製剤化してもよい。組成物に混合され得る他の薬剤は、本明細書の方法で提供される組成物を投与する前、同時またはその後提供および投与される。かかる薬剤は、抗生物質（セファロスポリン、 β -

ラクタム、テトラサイクリン、バンコマイシン、サルファ剤およびアミノグリコシドを含む)；抗ウイルス剤(アシクロビルを含む)；および抗真菌剤(クロトリマゾールを含む)を含むがこれに限定されない。

【0997】

方法の態様において、本発明は、疼痛を寛解または消失させる量の化合物または組成物を哺乳動物に適用することにより、痛覚過敏を処置する方法を提供する。従って、本発明の方法は、事故または外科手術により生じた内部損傷；生体臓器の機能異常；局所感染、疱疹、煮沸、または急性皮膚損傷後の炎症に関連した過敏状態、例えば、擦過傷、火傷、表皮切創、手術による切創、歯痛、挫傷、過敏状態、炎症皮膚状態(ツタウルシによるかぶれを含むがこれに限定されない)、およびアレルギー性発疹および皮膚炎並びに痛覚過敏状態疼痛状態および他のかかる状態をもたらす任意の状態を含む、哺乳動物の生体に内在的にまたは外在的に存在する疼痛を処置する方法を含む。

【0998】

抗痛覚過敏活性の評価

【0999】

本発明の化合物の薬理活性は、数個の当分野で認識されているインビトロおよびインビボモデルにより評価し得る。典型的なモデルのいくつかを本明細書に記載する。

【1000】

(a) インビトロ結合アッセイ(一次スクリーニング)¹⁴

【1001】

これらの化合物の最初の試験は、クローン化ヒト κ 受容体への $[^3\text{H}]$ ジプレノルフィンの結合である。 $1\ \mu\text{M}$ で少なくとも80%結合を阻害する化合物を滴定し、 K_i を、 IC_{50} 値のCheng-Prusoff変換により決定する。 IC_{50} 値は、放射能標識の結合を50%阻害する阻害剤の濃度であり、 K_i は、受容体に対する阻害剤の親和性である。化合物は、この受容体への $[^3\text{H}]$ U69593(アゴニスト)の結合についても試験した。アゴニストの結合のみまたはアンタゴニストの結合のみを阻害する化合物は知られていない。しかし、かかる化合物は、受

容体の1領域に対して特異的である結果として、独特な薬理学的プロファイルを有し得る。

【1002】

最初の特異性は、化合物を、クローン化ヒトミューおよびデルタ受容体への³H]ジブレノルフィンの結合について10 μMで試験し、結合を少なくとも80%阻害する化合物を滴定することより決定する。ミューおよびデルタ受容体に対して少なくとも100倍高いK_iを示さない化合物は、追加の副作用を有する可能性が高いようであり、特異的化合物のさらなる評価を実施しようとしなかった。

【1003】

参考文献

(14) Raynor等、Mo. Pharmacol. US、330-334(1994)。

【1004】

(b) 炎症性膝関節痛覚過敏モデルおよび炎症性膝関節圧迫に対する血圧応答

【1005】

関節の炎症は、しばしば、痛覚過敏〔正常な屈曲および伸展時の疼痛、並びに、穏やかな非侵害性圧力の適用時の疼痛〕および／または持続性疼痛〔安静時疼痛；Schaible等（1993）Pain 55:5-54〕に関連している。膝関節炎の経緯において、（i）関節における炎症メディエーターの合成および遊離、（ii）関節腔における求心性繊維からのニューロペプチドの遊離、および（iii）I I、I I I、I V群感覚繊維からの一次求心性流出の増加を含む、カスケード現象が生じる〔Schaible等（1993）Pain 55:5-54〕。このカスケードの重要な結果は、低強度の刺激に対する小さく細い有髄および無髄求心繊維の応答の増大である。このように、炎症組織を神経支配する末梢神経は、その他の点では非侵害性である刺激に対する増大した行動応答、すなわち、痛覚過敏状態を誘起し得る。従って、膝関節の炎症により、自然発生的求心繊維活性が増加し、関節屈曲および伸展による放電は増大し〔Schaible等（1995）J. Neurophysiol. 54:1109-1122〕、疼痛関連自律神経反応の徴候が出現する〔Sata等（1984）Neurosci. Lett. 52:55-60〕。

【1006】

カオリンとカラゲナンの混合物を膝関節に注射すると、実験的関節炎が誘導される。下記に例示したように、この処置は、関節の容量および外周の確実な増加を特徴とする。麻酔をしていないラットでは、これらの関節の変化は、体重負荷を避ける傾向を伴い、疼痛状態が進行していることを示唆する。電気生理学的実験によると、この急性関節炎の発達の経緯において、通常は極度の関節の歪みにしか応答しないCおよびA d単位が、僅かな動きにより活性化されるようになる [Schaible等 (1985) *J. Neurophysiol.* 54:1109-1122]。深部脊髄後角における膝関節受容野の脊髄ニューロンは、関節の急性炎症と共に明白な過剰興奮性の発生を示す [Neugebauer等 (1993) *J. Neurosci.* 70:1365-1377]。I I IおよびI V群繊維のこの感作は、カオリンとカラゲナンを膝関節に注射した後2～3時間以内に観察され、この時間経緯は、ラット膝関節圧迫モデルにおける痛覚過敏の発達の時間経緯と密接に一致していた。これらの観察により、脊髄ニューロンおよび関節一次求心繊維が感作され、この関節炎状態で観察された痛覚過敏の基礎をなし得ることが示される。かかる求心性入力、局所炎症状態により発生する刺激により典型的に活性化される求心性繊維の入力のプロセッシングに典型的に関連した自律神経応答を駆動し得る。上記の炎症性膝関節機序に加えて、血圧 (B P) 変化も、骨格筋に位置する受容体の求心性神経活性により反射的に誘起され得る [Williamson等 (1994) *J. Physiol.* 475:351-357]。この応答は、筋肉内圧力の変化および圧迫される筋肉塊の質に依存する。しかし、この特定の機械的反射は、疼痛応答とは関係なく作動するようであり、例示した実験において小さな役割を果たしているようである。なぜなら、左の正常な膝関節の袖の膨張はB Pに対して全く効果を示さなかったからである。いずれにしても、関節囊からのカラゲナンの溢流により、周辺の組織も同様に炎症化し得ることが可能である。CおよびA単位の感作は、カラゲナンの浸潤により、ラット腓腹筋で観察された [Handwerker等 (1991) 疼痛および炎症、疼痛に関する第6回世界会議の予稿集、Bond等編、Elsevier Science Publishers BV, p. 59-70]。これらの考察に基づくと、炎症性膝関節の圧迫により、侵害刺激が発生し、これが次に交感神経応答を活性化し、よってB Pが増加するようである。

【1007】

膝の局所炎症は、他の点では非侵害性である刺激により、血圧（BP）および心拍の増加を含む顕著な自律神経応答が引き起こされる状態をもたらす〔例えば、Sata等（1984）Neurosci. Lett. 52:55-60参照〕。別に、炎症膝からの神経流出を記録する〔例えば、Neugebauer等（1993）J. Neurosci. 70:1365-1377参照〕。

【1008】

局在適用による損傷皮膚の自発的放電を測定するインビトロ試験も使用し得る〔例えば、Andreev等（1994）Neurosci. 58:793-798参照〕。

【1009】

（c）ホルマリン誘導侵害受容のインビボ評価

【1010】

ホルマリンを足に投与すると、局所炎症、並びに、中程度の強度で連続的な疼痛応答が生じる。多くの他の侵害受容アッセイとは異なり、ホルマリンアッセイは、組織損傷の結果であり、それ故、ヒトにおける臨床的疼痛状態により関連したモデルである持続性疼痛を測定する〔Tjolsen等（1992）Pain 51:5-17参照〕。ラットでは、ホルマリン誘導疼痛に対する応答は、足挙上および足振戦、および足を体の下に引き込んだ後の足の迅速な震えを特徴とする自然発生的たじろぎ行動からなる。たじろぎ行動は正確に定量でき、急性および持続性疼痛を示す2つの活性ピークを示す〔Wheeler-AcetoおよびCowan（1991）Psychopharmacology 104:35-44〕。初期相すなわち急性相はホルマリン後0～5分間持続し、次いで静止期間が約15分間持続する。持続相はホルマリン注射の20～35分後に起こり、たじろぎ応答の数が最大である区分である。このモデルは、数個の種で特徴づけられており〔Tjolsen等（1992）Pain 51:5-17〕、足に直接的に、局所投与を含む様々な経路により投与されたオピエートの鎮痛効果に感受性である。さらに、試験は、特に、 κ アゴニストの効果に感受性である〔Wheeler-AcetoおよびCowan（1991）Psychopharmacology 104:35-44〕。

【1011】

炎症は、70～90gの体重の雄Sprague-Dawleyラットの右後足の背面に、5

0 ml の5%ホルマリン溶液を皮下注射することにより誘導する。薬物の注射液は、ホルマリンを注射する以前に、足の背面に投与し、ホルマリン注射後20～35分間持続する、疼痛の持続相中に起こる応答の数を計測することによりたじろぎ行動を定量する。結果は、以下の式を使用して、薬物で処理しホルマリン注射した個々のラットについて計算したホルマリン誘導たじろぎの平均拮抗作用%として表現する：

【1012】

$$\frac{(\text{平均ホルマリン応答} - \text{平均生理食塩水応答}) - \text{個々の応答}}{\text{平均ホルマリン応答} - \text{平均生理食塩水応答}} \times 100$$

【1013】

平均ホルマリン応答は、ビヒクルで処理しホルマリン注射したラットの平均行動スコアである。平均生理食塩水応答は、50 ml の生理食塩水を足に注射したラットから集めた行動スコアである。

【1014】

(d) Randall-Selitto試験

【1015】

このアッセイの多くの変更および例示が当業者には公知である [Randall等 (1957) *Arch. Int. Pharmacodyn.* 111:409-419参照；また、例えば、米国特許第5, 434, 292号、米国特許第5, 369, 131号、米国特許第5, 345, 943号、米国特許第5, 242, 944号および米国特許第5, 109, 135号参照]。

【1016】

疼痛閾値は、この方法で、痛覚過敏、典型的には炎症の足を示す実験動物の足に適用した場合に、炎症の存在しないおよび／または試験化合物の存在しない同じ動物または等価な動物などの対照と比較して、逃避反応（闘争）を誘導するのに必要な圧力の量として測定する。漸増圧力を、楔状の先の鈍いピストンを用いて、後足の背面に、足圧力鎮痛メータを用いて適用する。足引き込みを誘起するのに必要な圧力、すなわち足圧力閾値（PPT）を決定する。

【1017】

Steinおよび共同研究者 [Stein等 (1988) Pharmacol. Biochem. Behav. 31:445-451; Stein等 (1989) J. Pharmacol. Exp. Ther. 248:1269-1275] は、ラットにおける末梢炎症および痛覚過敏のモデルを開発し、これは末梢痛覚過敏の媒介におけるオピエートの役割を支持する。このプロトコルでは、修飾フロイントアジュバントを炎症刺激物質として使用し、足圧力試験を使用して、痛い圧力刺激に対するラットの応答を評価する。モデルは、m、dおよびkサブタイプのオピエートアゴニストに感受性であり、投与時に鎮痛をもたらす [Antonić等 (1995) J. Neurosci. 15:165-172; Stein等 (1988) Neurosci. Lett. 84:225-228; Stein等 (1989) J. Pharmacol. Exp. Ther. 248:1269-1275]。オピエート受容体の所在および密度の組織学的検証により、末梢オピエート受容体は一次求心性神経繊維上で得られ得、炎症後にアップレギュレートされることが確認された [Hassan等 (1993) Neuroscience 55:185-193; Przewlocki等 (1992) Neuroscience 48:491-500]。

【1018】

接種時に150～250gの体重のラットで実験を実施する。修飾フロイント完全アジュバント (FCA) を炎症性刺激物質として使用する。ラットの右後足に、FCA懸濁液を、足底内注射により投与する。鎮痛および抗侵害受容を足圧力試験を使用して評価する。ラットを穏やかに拘束し、漸増圧力を、楔状の先の太いピストンを用いて、後足の背面に、足圧力鎮痛メータを用いて適用する。足引き込みを誘起するに必要な圧力、すなわち足圧力閾値 (PPT) を決定する。250gのカットオフ圧力を使用して、動物への過度のストレスおよび疼痛を回避する。10秒間隔の3つの連続した試験の平均を決定することにより基線応答を確立する。同じ手順を反対側でも実施し、側面の順番を動物間で交替して順列による効果を制御する。典型的には、反対側の (炎症のない) 足には注射しないが; しかし、選択した場合においては、炎症の非存在下における薬物効果の潜在力を評価するために、薬物を反対側にも投与し得る。

【1019】

鎮痛活性は、薬物の効果から生じるPPTの増加を、注射前の基礎閾値の%として表現することにより決定する。

【1020】

痛覚過敏はまた、酵母またはカラゲナンなどの炎症性刺激物質、ブラジキニンまたはプロスタグランジンなどの内因性炎症メディエーター、または他の種類の化学刺激物質によっても引き起こされ得る [HargreavesおよびJoris (1993) APS Journal 2:51-59参照]。

【1021】

(e) 酢酸誘導苦悶

【1022】

この試験は、内臓痛または化学的疼痛に対して末梢鎮痛活性を示す新規な薬剤を同定する [BarberおよびGottschlich (1986) Med. Res. Rev. 12:525-562; RamabadránおよびBansinath (1986) Pharm. Res. 3: 263-270参照]。腹腔内への酢酸の注射を侵害刺激として使用し、酢酸に応答して起こる苦悶応答の数を計測し、疼痛に対する応答を定量する。鎮痛活性を有する化合物は、生じる苦悶応答の数を減少させる。mおよびkサブタイプのオピエートアゴニストはこのモデルで鎮痛活性を示す [BarberおよびGottschlich (1986) Med. Res. Rev. 12:525-562; Millan (1990) Trends Pharmacol. Sci. 11:70-76]。このアッセイで効力および有効性を実証した新規化合物は、末梢疼痛に関与する様々な病理状態を処置する可能性のある薬物である。

【1023】

苦悶アッセイは、20～25 gの体重の雄CF-1マウスを使用して、最初にTaber等 [(1969) J. Pharmacol. Exp. Ther. 169:29-38] により記載された手順から適応する。動物を、0.6%の酢酸溶液を腹腔内注射投与する前に、様々な用量の薬物で処置する。次いで、マウスを観察チャンバーに入れ、完全な後肢伸展および退縮により定義される苦悶応答の数を記録する。

【1024】

苦悶応答の平均数を、ビヒクルで処置した対照マウスについて計算し、苦悶の阻害% (I%) を、以下の式を使用して、薬物で処置した各マウスについて計算する：

【1025】

$$\% I = 100 \times \frac{(\text{平均対照苦悶応答} - \text{個々の試験応答})}{\text{平均対照苦悶応答}}$$

【1026】

(f) テープの剥離により誘導される痛覚過敏

【1027】

このアッセイの目的は、痛覚過敏に至る火傷および擦過傷などの状況において、末梢媒介鎮痛作用を示す、新規な薬剤を同定することである。かかる損傷では、角質層の減少に続いて、この場合以外では非侵害性である刺激に対する炎症応答（紅斑）および疼痛応答が生じる。反復適用による角質層の除去およびセロハンテープの除去（テープの剥離と称する）は、1級火傷の特徴を有するこれらの損傷の単純化モデルである [Flynn (1985) Percutaneous Absorption, R. L. BronaughおよびH. I. Maibach編, Marcel Dekker Inc. p. 18-42参照]。このバリアー破壊法により、毒性の可能性のある化学物質の適用を回避でき、局在投与後に末梢鎮痛薬の評価が可能となる。なぜなら、テープ剥離が、局所療法を有効にするためにバリアー（角質層）を除去し、一方で同時に炎症および痛覚過敏をもたらすからである。テープ剥離は、局所剤の試験のモデルとしてヒトで確認されている [Pershing等 (1994) Antimicrob. Agents Chemother. 38:90-95; RoyおよびFlynn (1990) Pharm. Res. 7:842-847]。

【1028】

処置時に250～500gの体重の雄Sprague-Dawleyラットで実験を実施する。ラットをケタミン-キシルアミンで麻酔した後、ラット皮膚の1～3 cm² 区分を、テープの反復適用および除去により処理する。この手順により角質層は除去され、これは皮膚の概観の輝きにより決定される。テープを剥離した皮膚を、眼で確認できる紅斑について、および、足加圧装置で試験することにより、またはvon Frey毛で触れることにより、焦点光ビームを使用して熱または加圧刺激による接触に対する感受性について評価する。von Frey毛の直径は、対照ラットでは応答を全く引き起こさないが、処置ラットでは容易に検出可能な応答を有する直径に基づいて選択する。

【1029】

典型的には、鎮痛薬は、適切な局所媒体に製剤化し、処置皮膚に適用する。何匹かのラットには、鎮痛薬を含まない局所媒体のみを投与して、局所媒体のみの効果を制御する。鎮痛薬の存在は、熱刺激に対する応答の潜伏期間により、または触れまたは加圧に対する応答により決定する。

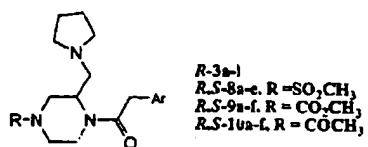
【1030】

本発明の化合物の薬理活性を、表I、IA、II、IIA、III、IIIA、IVおよびIVAに示し、ここで $K_1 : nM$ (3H -ジプレノルフィンおよび 3H -U-69,593)は、「(a) インビトロ結合アッセイ (一次スクリーニング)」に記載のようなインビトロ結合アッセイ結果を示し；および足底内A₅₀ (μg) は「(c) ホルマリン誘導侵害受容のインビボ評価」に記載のようなインビボでのホルマリン誘導侵害受容結果を示す。

【1031】

【表1】

表 I
式 I の化合物



化合物	R	Ar	Ki, nM H-ジブレノルフィン H-U-69,593	後期相ホルマリン A ₅₀ (mg): 足底内投与
GR 89696 (R)	CO ₂ CH ₃	3,4 - Cl ₂	0.095, 0.10 1.6, 1.5	0.35(0.20-0.62)
ADL-01-0143-6 (R-1)	Bn	3,4 - Cl ₂	57, 38 9, 3	53% @ 300
ADL-01-0047-9 (R-2)	H	3,4 - Cl ₂	14, 17 1.5, 1.3	57% @ 300
ADL-01-0039-6 (R-3a)	SO ₂ CH ₃	3,4 - Cl ₂	0.2, 1.3 0.19, 0.5	14 (5.6-29)
ADL-01-0040-4 (R-3b)	CH ₂ CO ₂ t-Bu	3,4 - Cl ₂	30% @ 1μM 75% @ 1μM	75% 1 @ 1 μM
ADL-01-0042-0 (R-3c)	CH ₂ CO ₂ H	3,4 - Cl ₂	62% @ 1μM 23, 21	26% @ 300
ADL-01-0048-7 (R-3d)		3,4 - Cl ₂	36% @ 1μM 379, 249	試験せず
ADL-01-0041-2 (R-3e)		3,4 - Cl ₂	39% @ 1μM 37, 28	22% A @ 300
ADL-01-0148-5 (R-3f)	COCH ₃	3,4 - Cl ₂	4.2, 1.4 0.11, 0.14	95% @ 300
ADL-01-0149-3 (R-3g)	PO(OEt) ₂	3,4 - Cl ₂	99, 33 1.3, 1.4	54% @ 300
ADL-01-0150-1 (R-3h)	COCF ₃	3,4 - Cl ₂	6.9, 1.8 0.26, 0.16	94% @ 300

化合物	R	Ar	K1, nM 'H-ジブレノルフィン 'H-U-69,593		後期相 ホルマリン A ₅₀ (mg): 足底内投与
ADL-01-0151-9 (R-3f)	CONH ₂	3,4-Cl ₂	56, 29	2.9	68% @ 300
ADL-01-0156-8 (R-3j)	CHO	3,4-Cl ₂	96% @ 1uM	0.40	65% @ 300
ADL-01-0165-9 (R-3l)	SO ₂ -Tol	3,4-Cl ₂	120	6.2	24% @ 300
ADL-01-0135-2 (R,S-8a)	SO ₂ CH ₃	3,4-Cl ₂	5.4, 4.0	0.37, 0.65	96% @ 300
ADL-01-0117-0 (R,S-8b)	SO ₂ CH ₃	p-SO ₂ CH ₃	41% @ 1uM	20, 31	試験せず
ADL-01-0119-6 (R,S-8c)	SO ₂ CH ₃	o-NO ₂	15% @ 1uM	51% @ 1uM	試験せず
ADL-01-0120-4 (R,S-8d)	SO ₂ CH ₃	p-CF ₃	16, 17	1.3, 1.9	97% @ 300
ADL-01-0134-5 (R,S-8e)	SO ₂ CH ₃	3-インドール	74%	5.3, 3.2	試験せず
ADL-01-0092-5 (R,S-9a)	CO ₂ CH ₃	p-SO ₂ CH ₃	11	0.37, 0.42	46% @ 300
ADL-01-0094-1 (R,S-9b)	CO ₂ CH ₃	p-CF ₃	0.49	0.076, 0.13	98% @ 300
ADL-01-0095-8 (R,S-9c)	CO ₂ CH ₃	3-インドール	3.0	0.27, 0.40	95% @ 300
ADL-01-0096-6 (R,S-9d)	CO ₂ CH ₃		37	0.74, 0.73	93% @ 300
ADL-01-0097-4 (R,S-9e)	CO ₂ CH ₃	o-OCH ₃	7.3	0.46, 1.3	98% @ 300
ADL-01-0098-2 (R,S-9f)	CO ₂ CH ₃	o-NH ₂	4.6, 3.2	0.67, 0.41	97% @ 300
ADL-01-0144-4 (R,S-10a)	COCH ₃	p-SO ₂ CH ₃	27%	2.3	6% @ 300

ADL-01-0145-1 (<i>R,S</i> -10b)	COCH ₃	p-CF ₃	26, 24	2.0	89% @ 300
ADL-01-0157-6 (<i>R,S</i> -10c)	COCH ₃	o-CF ₃	45% @ 1uM	16	試験せず
ADL-01-0158-4 (<i>R,S</i> -10d)	COCH ₃	m-NO ₂	94% @ 1uM	0.72	試験せず
ADL-01-0163-4 (<i>R,S</i> -10e)	COCH ₃	o-NO ₂	541	24	試験せず
ADL-01-0159-2 (<i>R,S</i> -10f)	COCH ₃	p-NO ₂	59% @ 1uM	2.4	試験せず
ADL-01-0093-3 (<i>R,S</i> -11)	Bn	p-CF ₃	2.2, 2.4	0.39, 0.57	92% @ 300

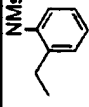
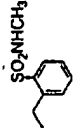


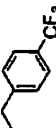
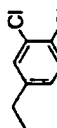
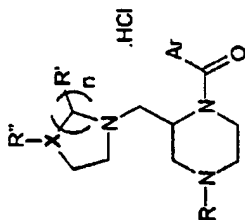
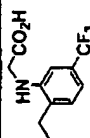
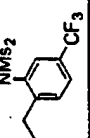
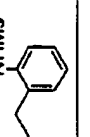
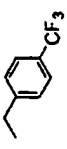
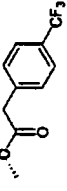
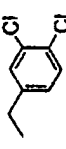
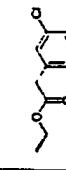
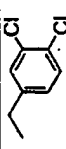

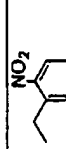
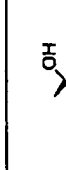
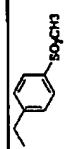
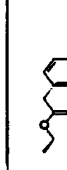
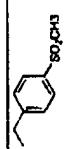
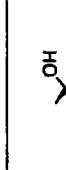
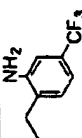

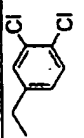
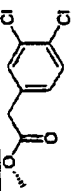
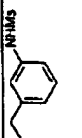
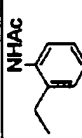
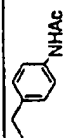
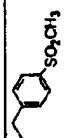
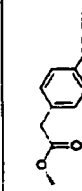
	R	Ar	R'	R''	n	X	Ki(nM) (¹ H)-ジフルオリン	ホルマリン (%A@300mM) 足底内投与 又は A ₅₀ mg/kg皮下内投与
Id	CO ₂ CH ₃		H	H	1	CH ₃	7.6	77%@300
Ic	CO ₂ CH ₃		H	H	1	CH ₂	14	55%@300
If	CO ₂ CH ₃		H	H	1	CH ₂	53.5	試験せず
Ig	COCF ₃		H	H	1	CH ₂	5%@1mM	試験せず
Ih	COCF ₃		H	H	1	CH ₃	50	100%@300
Ii	CO ₂ CH ₃		H	CO ₂ CH ₃	2	N	12%@1mM	試験せず

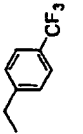
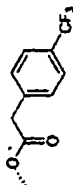
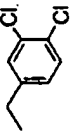
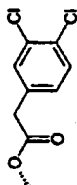
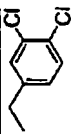
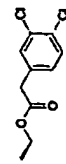
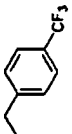
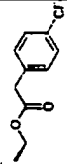
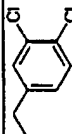

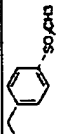

表 IA

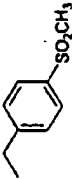

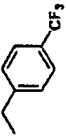

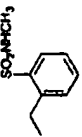

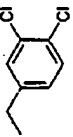
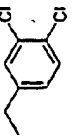


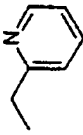
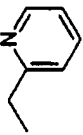
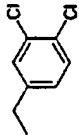

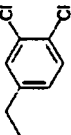
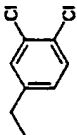
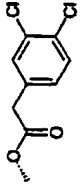
	R	Ar	R'	R''	n	X	Ki(nM) (³ H)- ジブテロルフィン	ホルマリン (%A@300mM) 足底内投与 又は A ₃₀ mg/kg 皮下内投与
1a	CO ₂ CH ₃		H	H	1	CH ₃	248	試験せず
1b	CO ₂ CH ₃		H	H	1	CH ₃	7	試験せず
1c	CO ₂ CH ₃		H	H	1	CH ₃	65%@1mM	69%@300

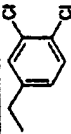
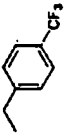
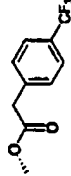
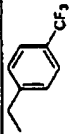
	R	Ar	R'	R''	n	X	Ki(nM) (³ H)-ジブレンホルフィン	ホルマリン (%A@300mM) 足底内投与 又は A ₅₀ mg/kg 皮下内投与
Ij	CO ₂ CH ₃		H		1	CH	13	試験せず
Ik	CO ₂ CH ₃			H	1	CH	51.5	95%@300
Il (R,S)	CO ₂ CH ₃			H	1	CH	3.5	1.7
Im	CO ₂ CH ₃			H	1	CH	49.5	1.7
In	CO ₂ CH ₃			H	1	CH	12%@1mM	試験せず
Io	CO ₂ CH ₃			H	1	CH	133	41%@300

	R	Ar	R'	R''	n	X	Ki(nM) (¹ H)-ジブテノルフィン	ホルマリン (%A@300mM) 足量内投与 又は A ₅₀ mg/kg 皮下内投与
lp	CO ₂ CH ₃			H	1	CH	11	試験せず
lq	CO ₂ CH ₃		H		1	CH	5.2	98%@300
lr	COCH ₃		H	H	1	CH	43%@1mM	試験せず
ls	COCH ₃		H	H	1	CH	53%@1mM	試験せず
lt	COCH ₃		H	H	1	CH	1%@1mM	試験せず
lu	COCH ₃		H		1	CH	1780	試験せず

	R	Ar	R'	R''	n	X	Ki(mM) (¹ H)- ジフルロフィン	ホルマリン (%A@300mM) 足底内投与 又は A ₅₀ mg/kg皮下内投与
Iv	COCH ₃		H		1	CH	4.3	70%@300
Iw	COCH ₃		H		1	CH	1156	60%@300
Ix	COCH ₃			H	1	CH	36%@1mM	試験せず
Iy	COCH ₃			H	1	CH	45%@1mM	試験せず
Iz	COCH ₃			H	1	CH	102	71%@300
Iaa	COCH ₃			H	1	CH	%@1mM	試験せず

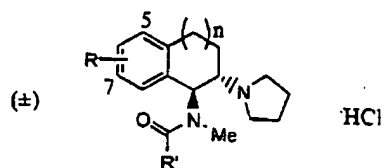
	R	Ar	R'	R''	n	X	Ki(mM) (¹ H)-ジフェル/ルフィン	ホルマリン (%A@300mM) 足底内投与 又は A ₅₀ mg/kg皮下内投与
1bb	COCH ₃			H	1	CH	11%@1mM	46%@300
1cc	COCH ₃			H	1	CH	22%@1mM	10%@300
1dd	CHO		H	H	1	CH	13%@1mM	試験せず
1ee			H	H	1	CH	58.9	1.0
1ff	allyl		H	H	1	CH	0.58	98%@300

	R	Ar	R'	R''	n	X	Ki(nM) (¹ H)-ジブレルルフィン	ホルマリン (%A@300mM) 足底内投与 又は A ₅₀ mg/kg 皮下内投与
lgg	COCH ₃		H	H	1	CH	27%@1mM	試験せず
lhh	CHO		H	H	1	CH	0%@1mM	試験せず
lii (S,S)	CO ₂ CH ₃			H	1	CH	21.5	60%@300
lij	SO ₂ CH ₃		H	...OMs	1	CH	11.5	49%@300
lkk	SO ₂ CH ₃		H		1	CH	5.1	52%@300

	R	Ar	R'	R''	n	X	Ki(nM) (³ H)-ジブレンノルフィン	ホルマリン (%A@300mM) 足底内投与 又は A ₅₀ mg/kg皮下内投与
III	SO ₂ CH ₃		HOH	1	CH	2.86	52%@300
I _{mm}	SO ₂ CH ₃		H		1	CH	287	試験せず
I _{nn}	SO ₂ CH ₃		HOH	1	CH	2.33	7.1

【表2】

表II
式IIの化合物



化合物	R, n	R'	K _i (nM) k [³ H] ジブレノルフィン	K _i (nM) k [³ H]U69,593	後期 相ホルマリン A ₉₀ (mg)
ADL-01-0017-2	7-OCH ₃ , n=1		4.7	0.8	44% A @300
ADL-01-0020-6	7-OCH ₃ , n=1		142	20	124
ADL-01-0018-0	7-OH, n=1		0.6	0.16	7
ADL-01-0021-4	7-OH, n=1		549	432	試験せず
ADL-01-0019-8	7-OCH ₂ CO ₂ H, n=1		40	7	39% @ 300
ADL-01-0029-7	7-NO ₂ , n=1		2.8	0.8	65
ADL-01-0034-7	7-NO ₂ , n=1		57% (@1mM)	12.8	40% A @ 300
ADL-01-0031-3	7-NO ₂ , n=1		9.6	0.7	891
ADL-01-0032-1	7-NH ₂ , n=1		2.2	0.35	19
ADL-01-0052-9	7-N(CH ₂ CO ₂ Et) ₂ , n=1		4.6	0.68	37% A @ 300
ADL-01-0037-0	7-N(CH ₂ CO ₂ iBu) ₂ , n=1		7.4	2.8 nM	155
ADL-01-0044-6	7-N(CH ₂ CO ₂ H) ₂ , n=1		3.8	0.68	232

化合物	R, n	R'	K _i (nM) k [³ H] ジブレノルフィン	K _i (nM) k [³ H]U69,593	後期相 ホルマリン A ₅₀ (mg)
ADL-01-0070-1	7-NH(CH ₂) ₂ PO ₃ Et ₂ , n=1		6.2	2.2	試験せず
ADL-01-0053-7	7-NHPO ₃ Et ₂ , n=1		2.4	0.6	34
ADL-01-0090-9	7-SO ₂ NCH ₂ Bn, n=1 6-OMe		48	8.0	試験せず
ADL-01-0099-0	7-SO ₂ NCH ₂ Bn, n=1		200	40	試験せず
ADL-01-0051-1	-H, n=2		8.4	2.8	21% A @ 300
ADL-01-0107-1	R=H, n=0		12	2.0	80% @ 300
ADL-01-0109-7	R=H, n=0		46% @ 1 mM	29	試験せず
ADL-01-0108-9	R=H, n=0		29% @ 1 mM	146	試験せず
ADL-01-0104-8	R=H, n=0		5.7	0.74	試験せず
ADL-01-0106-3	R=H, n=0		75% @ 1 mM	9	試験せず
ADL-01-0105-5 (±)- ニラボリン	R=H, n=0		13	1.8	92% @ 300

表IIA

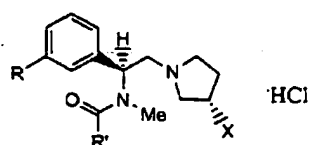
式IIAの化合物

化合物	構造	K _i (nM) [³ H] ジブレノルフィン K	後期相ホルマリン
2a		28.0	69% @ 300 μg

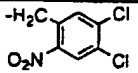
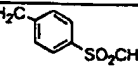
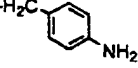
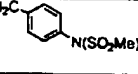
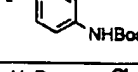
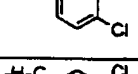
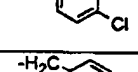
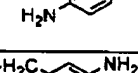
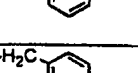
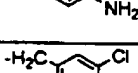
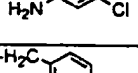
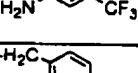

【1033】

【表3】

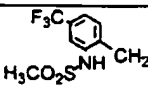
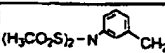
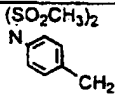
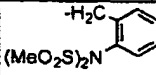
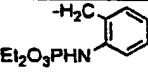
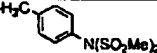
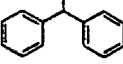


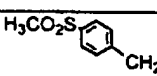
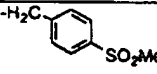

表 III
式 III の化合物



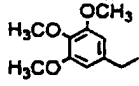
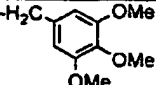
化合物	X	R	R'	K _i (nM) k [H] ジブレンルフィン	K _i (nM) k [H] U69,593	後期相木レマリ A ₅₀ (mg)
ADL-01-0004-0	-H	-NO ₂ (3-5% p-NO ₂)	-H ₂ C-	0.65	0.25	16
ADL-01-0030-5	-H	-H	-H ₂ C-	2.9, 9.0	0.7, 1.0	29
ADL-01-0055-2	-OH	R=H	-H ₂ C-	0.61	0.085	15
ADL-01-0033-9	-H	-H	-H ₂ C-	0.2	0.1	5.3
ADL-01-0056-0	-OH	R=H	-H ₂ C-	0.09	0.07	2.7mg/ms (足底内投与) 0.18 mg/kg (皮下内投与)
ADL-01-0062-8	-H	-H	-H ₂ C-	0.20	0.26	27
ADL-01-0067-7	-OH	R=H	-H ₂ C-	0.16	0.11	97% @ 300
ADL-01-0084-2	-H	-H	-H ₂ C-	0.28	0.08	95% A @ 300
ADL-01-0079-2	-H	-H	-H ₂ C-	24% @ 1 mM	1.35	試験せず
ADL-01-0115-4	-H	-NO ₂	-H ₂ C-	35	3.2	試験せず

化合物	X	R	R'	K _i (nM) [³ H] シブレノルフィン	K _i (nM) [³ H] U69,593	後期相ホルマリン A ₅₀ (mg)
ADL-01-0128-7	-H	-NO ₂		0.3	0.07	試験せず
ADL-01-0129-5	-H	-NO ₂		31	1.5	試験せず
ADL-01-0132-9	-H	-NO ₂		76% @ 1mM	6.4	試験せず
ADL-01-0133-7	-H	-NO ₂		25% @ 1mM	79% @ 1mM	試験せず
ADL-01-0138-6	-H	-NO ₂		19% @ 1mM	168	試験せず
ADL-01-0005-7	-H	2,3-Br ₂ 4-NH ₂		9.4	4.25	306
ADL-01-0007-3	-H	-NH ₂		0.14	0.04	0.4
ADL-01-0024-8	-H	-H		8.15	1.45	65
ADL-01-0089-1	-H	-H		13	0.85	58% @ 300
ADL-01-0103-0	-H	-H		22	1.8	52% @ 300
ADL-01-0035-4	-H	-H		0.10	0.055	7
ADL-01-0068-5	-H	-H		0.09	0.10	0.02 mg/Kg (皮下内投与)
ADL-01-0076-8	-OH	R=H		0.18	0.12	0.02 mg/kg (皮下内投与)

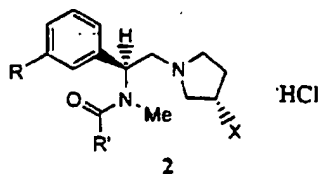
化合物	X	R	R'	K _i (nM) k [³ H] ジブレンノルフィン	K _i (nM) k [³ H] U69,593	後期相ホルマリン A ₉₀ (mg)
ADL-01-0113-9	-H	-NH ₂		20	2.6	81% @ 300
ADL-01-0059-0 (EMD 60400)	-OH	R=H		0.8	0.175	33
ADL-01-0136-0	-H	-NH ₂		61% @ 1 mM	43	試験せず
ADL-01-0005-1	-H	NH-a-D-Asp		3.65	1.05	72
ADL-01-0009-9	-H	NH-a-L-Asp		1.9	0.5	9.1
ADL-01-0010-7	-H	NH-a-L-(Asp) ₂		2.0	0.67	14
ADL-01-0006-5	-H	NH-b-L-Asp		2.3	0.7	47
ADL-03-1066	-H	NH-g-D-Glu				62
ADL-01-0011-5	-H	-N(SO ₂ Me) ₂		6.45	1.2	58
ADL-01-0060-2	-H	-H		57% @ 1 mM	6.4, 8.9	17
ADL-01-0075-0	-H	-H		54, 40	6.8, 3.5	8.8 mg/Kg (皮下内投与)
ADL-01-0050-3	-H	-H		0.38, 0.45	0.01, 0.09	28
ADL-01-0069-3	-H	-H		0.83, 0.49	0.29, 0.43	試験せず

化合物	X	R	R'	K _i (nM) k [³ H] ジブレンルフィン	K _i (nM) k [³ H] U69,593	後期相ホルマリン A _∞ (mg)
ADL-01-0077-6	-H	-H		2.2, 3.8	0.64, 0.36	試験せず
ADL-01-0112-1	-H	-H		63% at 1 mM	10.8	91% @ 300
ADL-01-0127-9	-H	-H		198	32	試験せず
ADL-01-0126-1	-H	-N(SO ₂ Me) ₂		7% @ 1 mM	58% @ 1 mM	試験せず
ADL-01-0124-6	-H	-NHPO ₃ Et ₂		33	46	試験せず
ADL-01-0139-4	-H	-NHPO ₃ Et ₂		56% @ 1 mM	76	試験せず
ADL-01-0063-6 (EMD 61753)	-OH	R=H		0.52	0.34	59 mg/mg (足底内投与) 28 mg/kg (皮下内投与)
ADL-01-0023-0	-H	-H		25, 16	4.6, 3.0	67
ADL-01-0027-1	-H	-H		55, 42, 60	7.7, 15	174
ADL-01-0036-2	-H	-H		0.2, 0.17	0.21, 1.7	27
ADL-01-0064-4	-OH	R=H		0.23	0.16	試験せず
ADL-01-0049-5	-H	-H		5.4, 3.7	0.36, 0.39	39

化合物	X	R	R'	K _i (nM) k [³ H] ジブレンノルフィン	K _i (nM) k [³ H] U69,593	後期相ホルマリン λ ₀ (mg)
ADL-01-0061-0	-H	-H		0.43, 0.88	0.33, 0.38	29
ADL-01-0054-5	-H	-H		0.94, 0.28	0.5, 0.07, 0.06	13
ADL-01-0058-6	-H	-H		0.12, 0.013	0.050, 0.060	0.009 mg/Kg(皮下内投与)
ADL-01-0111-3	-H	-H		0.30	0.12	97% @ 300
ADL-01-0123-8	-H	-H		1.3	0.18	98% @ 300
ADL-01-0085-9	-H	-H		22, 13	3.3, 1.3	90% A @ 300
ADL-01-0100-6	-H	-H		65% @1mM	98% @1mM	43% @ 300
ADL-01-0122-0	-H	-H		52	4.8	51% @ 300
ADL-01-0078-4	-H	-H		5.4, 4.9	2.2, 1.2	試験せず
ADL-01-0110-5	-H	-H		75% at 1 mM	9.0	32% @300
ADL-01-0125-3	-H	-H		19	2.2	40% @ 300

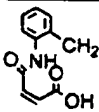
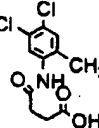
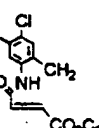
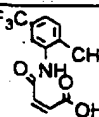
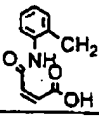
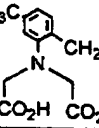

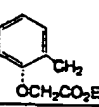
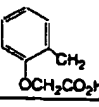

化合物	X	R	R'	K _i (nM) k [³ H] ジブレンノルフィン	K _i (nM) k [³ H] U69,593	後期相ホルマリン A ₅₀ (mg)
ADL-01-0146-9	-H	-H		100% @ 1 mM	91% @ 1 mM	94% @ 300
ADL-01-0146-2	OH	R=H		1.06	0.36	試験せず




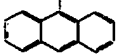

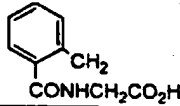
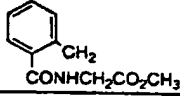
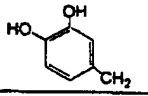
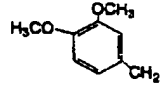
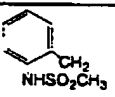
表ⅢA
式ⅢAの化合物

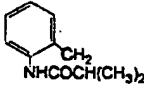
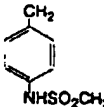
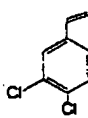
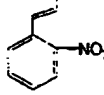
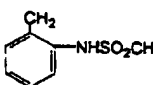
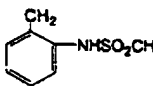
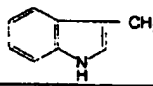
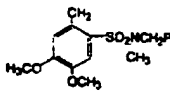
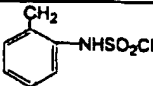



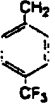


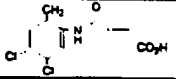
化合物	X	R	R'	K _i (nM) [³ H]- ジブレンルフィン K	後期相ホルマリン A ₅₀ (mg/kg)
3a	-H	-H		1.0	1.8
3b	-H	-H		464.0	試験せず
3c	-H	-NHSO ₂ NH ₂		0.12	0.27
3d	-H	-NHSO ₂ Me		0.28	16.0
3e	-H	-NHSO ₂ Me		3.2	71% @ 300
3f	-H	-NHSO ₂ Me		0.18	8.9
3g	-H	-NHPO ₃ Et ₂		0.12	4.4
3h	-H	-NH-maleic acid		1.80	59% @ 10
3i	-H	-NH-C ₁₀ H ₁₆ O ₄ N ₂		0.14	23% @ 300

3j	-H	-NH-C ₆ H ₈ O ₃ N		2.3	38% @ 300
3k	-H	-H		18.0	試験せず
3l	-H	-H		3.8	73% @ 300
3m	-H	-H		5.1	65% @ 300
3n	-H	-NHSO ₂ CH ₃		7.3	73% @ 300
3o	-H	-H		30.5	59% @ 300
3p	-H	-H		9.7	84% @ 300
3q	-H	-H		3.2	試験せず
3r	-H	-H		7.3	10.0
3s	-H	-H			86% @ 300
3t	-OH	-H		4.2	65% @ 300
3u	-H	-H		1.0	48% @ 300

3v	-OH	-H		46.0	36% @300
3w	-H	-H		2.5	90% @ 300
3y	-H	-H		0.35	試験せず
3z	-H	-H		1.7	98% @ 300
3aa	-H	-H		5279.0	試験せず
3bb	-H	-H		438.0	試験せず
3cc	-H	-H		3.1	52% @ 30
3dd	-H	-H		3.8	65% @ 300
3ee	-H	-H		26.0	34% @ 300
3ff	-OH	-H		0.17	97% @ 300

3gg	-OH	-H		5.2	1.4
3hh	-H	-H		0.56	0.11
3ii	-OH	-H		0.44	88% @ 300
3jj	-H	-H		50% @ 1 μ M	試験せず
3kk	-H	-H		53% @ 1 μ M	23% @ 300
3ll	-H	-H		68% @ 1 μ M	77% @ 300
3mm	-H	-H		16.4	53% @ 300
3nn	-H	-H		8.8	試験せず
3oo	-H	-H		2.8	試験せず
3pp	-H	-NHSO ₂ CH ₃		4.6	試験せず

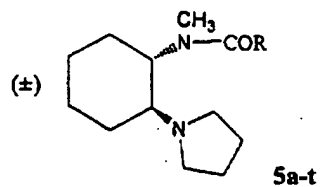
3qq	-H	-NHCOCH(CH ₃) ₂		21.0	試験せず
3rr	-H	-H		0.44	2.9
3ss	-H	-H		361.5	試験せず
3tt	-H	-H		164.0	試験せず
3uu	-H	-OCH ₃		17.5	試験せず
3vv	-H	-OH		19.5	試験せず
3ww	-OH	-H		1.28	試験せず
3xx	-H	-H		0.83	試験せず
3yy	-H	-H (R-異性体)		0%@1μM	試験せず
3zz	-H	-OCH ₃		0.64	試験せず

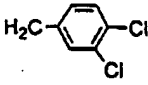
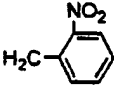
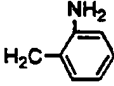
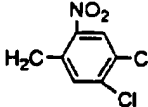
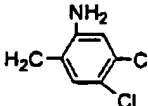
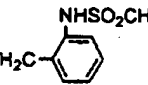
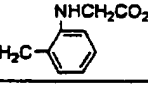
3aaa	-H	-OH		0.59	試験せず
3bbb	-H	-H		4.45	試験せず
3ccc	-H	-H		1.1	試験せず
3ddd	-H	-H			試験せず


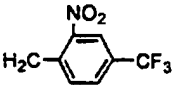
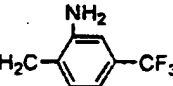
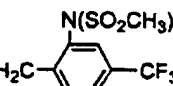
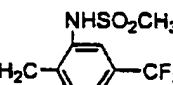
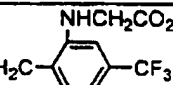
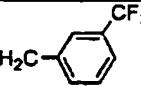
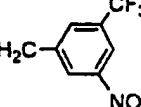
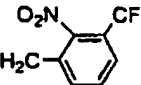
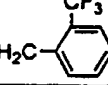
【1034】

【表4】

表IV
式IVの化合物



化合物	R	K _i (nM) ジブレンルフィン	K _i (nM) U-69593	後期相ホルマリン A ₅₀ (mg)
U-50488		4.3	0.6	試験せず
ADL-01-0012-3 (5a)		596	100	試験せず
ADL-01-0014-9 (5b)		1031	433	試験せず
ADL-01-0015-6 (5c)		6.7	1.4	3.5
ADL-01-0016-4 (5d)		10.6	1.7	72.0
ADL-01-0025-5 (5e)		3185	675	試験せず
ADL-01-0028-9 (5f)		14% @ 1μM	866	試験せず

化合物	R	K _i (nM) ジブレノルフィン	K _i (nM) U-69593	後期相ホルマリン A ₅₀ (mg)
ADL-01-0066-9 (5g)		77% @ 1μM	3.75	59% @ 300 μg
ADL-01-0065-1 (5h)		59% @ 1μM	13.4	58% @ 300 μg
ADL-01-0080-0 (5i)		43% @ 1μM	5.4	73% @ 300 μg
ADL-01-0118-8 (5j)		13% @ 1μM	48% @ 1μM	試験せず
ADL-01-0137-8 (5k)		16% @ 1μM	216.0	試験せず
ADL-01-0130-3 (5l)		43.5	2.35	4.7
ADL-01-0083-4 (5m)		192.5	11.25	6.2
ADL-01-0087-5 (5n)		61% @ 1μM	10.85	70% @ 300 μg
ADL-01-0088-3 (5o)		5.65	1.4	86% @ 300 μg
ADL-01-0114-7 (5p)		53% @ 1μM	25.0	試験せず

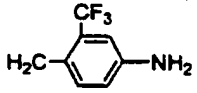
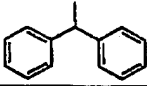
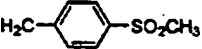
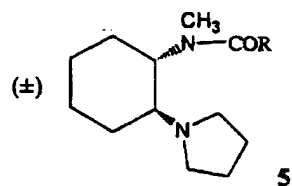
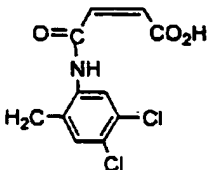
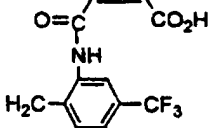
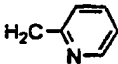
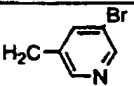
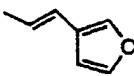
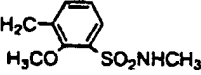
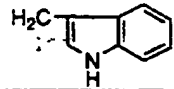
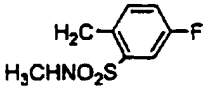
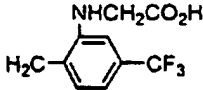
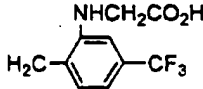
化合物	R	K _i (nM) ジブレノルフィン	K _i (nM) U-69593	後期相ホルモニン A ₅₀ (mg)
ADL-01-0142-8 (5r)		50% @ 1μM	21.0	試験せず
ADL-01-0013-1 (5s)		1171	330	試験せず
ADL-01-0071-9 (5t)		40% @ 1mM	96	試験せず

表 IV A

式 IV A の化合物



化合物	R	K _i (nM) [³ H]- ジブレンルフィン	ホルマリン (% A @ 300μg 足底内投与 又は A ₅₀ (mg/kg 皮下内投与)
4a		77.0	26% @ 300
4b		22% @ 1μM	試験せず
4c		7% @ 1μM	NT
4d		340.5	試験せず
4f		0% @ 1μM	試験せず
4g		294.0	試験せず

4h		164.0	56% @ 300
4i		31% @ 1 μM	試験せず
4j (1S,2S)		10.30	91% @ 300
4k (1R,2R)		28% @ 1 μM	80% @ 300

【1035】

本発明の製剤

【1036】

有効濃度の1つ以上の本発明の化合物またはその薬学的に許容される誘導体を、全身、局所または局在投与に適切な薬学的担体またはビヒクルと混合する。化合物は、痛覚過敏状態または処置しようとする他の症状を軽減するのに有効な量で含まれる。組成物中の活性化合物の濃度は、活性化合物の吸収、失活、排泄速度、投与計画、および投与する量、並びに、当業者には公知の他の因子により変化する。局在および局所投与では、投与量は、経口で全身投与する場合に送達される量よりも、典型的には少なくとも約5～10倍高い。

【1037】

本発明の化合物は、鎮痛活性を有し、意識を喪失することなく疼痛を寛解するのに使用できる。例えば、化合物は、筋痙攣、関節炎、および滑液包炎などの他の筋骨格系状態の処置に、軽度から中程度の術後および分娩後の疼痛、月経困難および外傷起源の疼痛の寛解に使用できる。さらに、本発明の化合物は、重度の疼痛、例えば、腺癌、四肢の切断、並びに、動物およびヒトの体の大半の部分におよび3度火傷に関連した疼痛の処置のために投与できる。

【1038】

選択した本発明の化合物は、麻薬アンタゴニストとしての活性を有する。それらは、モルヒネ、または例えばヒドロモルホン、オキシモルホン、メサドンおよびメペリジンなどの他のモルヒネ様薬物の投与により引き起こされる、過剰な中枢神経系抑うつおよび呼吸器抑制を打ち消すまたは予防するために使用できる。化合物はまた、診断目的のために、麻薬常用被検者に禁断症状を誘導でき、すなわち退薬効果を誘導できる。

【1039】

鎮痛目的における式 I、IA、II、IIA、III、IIIA、IV および IVA の化合物の投与量は、約 0.001～約 20 mg/kg（患者の体重）である。式 I、IA、II、IIA、III、IIIA、IV および IVA の化合物は、簡便には、1日1～4回投与するために、5、10、25、50、75、100 および 200 mg の投与量単位で調製する。好ましい単位投与量は、0.05～10 mg/kg（患者の体重）である。

【1040】

化合物は、経口、非経口、直腸および局在投与する。

【1041】

化合物の投与および本明細書に提供された方法に適切な薬学的担体またはビヒクルは、特定の投与形態に適切な当業者に公知の担体を含む。さらに、化合物は、組成物中の唯一の薬学的活性成分として製剤化しても、他の活性成分と組合せてもよい。

【1042】

a) 全身用製剤

【1043】

本発明の製剤は、適切量の式 I、IA、II、IIA、III、IIIA、IV および IVA の化合物またはその薬理的に許容される塩を含む、例えば錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、滅菌非経口溶液または懸濁液、および経口溶液または懸濁液、および水中油滴型乳剤などの単位投与形で、ヒトおよび動物に投与するために提供される。

【1044】

薬学的投与単位形は、1投与単位形あたり、約0.05mg～約500mg、好ましくは約1.0～約200mgの必須活性成分または必須成分の組合せを提供するように調製される。

【1045】

経口薬学的投与形は、固体または液体のいずれかである。固体投与形は、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、および混合散剤である。経口錠剤の種類は、圧縮され、咀嚼可能なトローチ剤および錠剤を含み、これは腸溶性コーティング、糖衣コーティングまたはフィルムコーティングし得る。カプセル剤は硬または軟ゼラチンカプセル剤であり得るが、顆粒剤および散剤は、非発泡または発泡形で、当業者には公知の他の成分と組合せて提供され得る。

【1046】

錠剤に使用される薬学的に許容される担体は、結合剤、潤滑剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、香味剤、および湿潤剤である。腸溶錠は、その腸溶性コーティングにより、胃酸の作用に耐え、中性またはアルカリ性の腸で溶解または崩壊する。糖衣錠は、薬学的に許容される物質の様々な層が適用されている圧縮錠剤である。フィルムコーティング錠は、水溶性ポリマーでコーティングされている圧縮錠剤である。多重圧縮錠剤は、前記した薬学的に許容される物質を使用して、1以上の圧縮サイクルにより製造された圧縮錠剤である。着色剤もまた、上記の投与形に使用し得る。香味剤および甘味剤は、圧縮錠剤、糖衣錠、多重圧縮錠剤および咀嚼錠剤に使用する。香味剤および甘味剤は、特に、咀嚼可能な錠剤およびトローチ剤の形成に有用である。

【1047】

結合剤の例は、グルコース溶液、アカシア粘液、ゼラチン溶液、スクロースおよびデンプンペーストを含む。潤滑剤は、タルク、デンプン、ステアリン酸マグネシウムまたはカルシウム、セキショウシおよびステアリン酸を含む。希釈剤は、例えば、ラクトース、スクロース、デンプン、カオリン、塩、マンニトールおよびリン酸二カルシウムを含む。崩壊剤は、コーンスターチ、ポテトデンプン、ベントナイト、メチルセルロース、寒天およびカルボキシメチルセルロースを含

む。着色剤は、例えば、認可承認された水溶性FDおよびC色素、その混合物、およびアルミナ水和物に懸濁した水不溶性FDおよびC色素のいずれかを含む。甘味剤は、スクロース、ラクトース、マンニトール並びにシクラメートナトリウムおよびサッカリンなどの人工甘味剤、および任意の数の噴霧乾燥香味を含む。香味剤は、果物などの植物から抽出した天然香味およびよい感覚をもたらす化合物合成ブレンドを含む。湿潤剤は、モノステアリン酸プロピレングリコール、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ジエチレングリコールおよびポリオキシエチレンラウリルエーテルを含む。腸溶性コーティングは、脂肪酸、脂肪、蠟、セラック、アンモニア化セラックおよび酢酸フタル酸セルロースを含む。フィルムコーティングは、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール4000および酢酸フタル酸セルロースを含む。

【1048】

液体経口投与形は、水溶液、乳剤、懸濁剤、非発泡顆粒剤から復元した液剤および／または懸濁剤および発泡顆粒剤から復元した発泡調製物を含む。水溶液は、例えば、エリキシル剤およびシロップ剤を含む。乳剤は水中油滴型または油中水滴型である。

【1049】

エリキシル剤は、透明で、甘い、水性アルコール調製物である。エリキシル剤に使用される薬学的に許容される担体は、溶媒を含む。シロップ剤は、例えばスクロースなどの糖の濃水溶液であり、保存剤を含み得る。乳剤は2相系であり、一方の液体を、別の液体中に小球の形で分散させる。乳剤に使用される薬学的に許容される担体は、非水性液体、乳化剤および保存剤である。懸濁剤は、薬学的に許容される懸濁化剤および保存剤を含む。液体経口投与形に復元するために、非発泡顆粒剤に使用される薬学的に許容される物質は、希釈剤、甘味剤および湿潤剤を含む。液体経口投与形に復元するために、発泡顆粒剤に使用される薬学的に許容される物質は、有機酸および二酸化炭素源を含む。着色剤および香味剤は、上記の全ての投与形で使用される。

【1050】

溶媒は、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコールおよびシロップを含む。保存剤の例は、グリセリン、メチルおよびプロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウムおよびアルコールを含む。乳剤に使用される非水性液体の例は、鉱物油および綿実油を含む。乳化剤の例は、ゼラチン、アカシア、トラガカント、ベントナイト、およびモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンなどの界面活性剤を含む。懸濁化剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカント、ビーガム (Veegum) およびアカシアを含む。希釈剤は、ラクトースおよびスクロースを含む。甘味剤は、スクロース、シロップ、グリセリン並びにシクラメートナトリウムおよびサッカリンなどの人工甘味剤を含む。湿潤剤は、モノステアリン酸プロピレングリコール、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ジエチレングリコールおよびポリオキシエチレンラウリルエーテルを含む。有機酸は、クエン酸および酒石酸を含む。二酸化炭素源は、重炭酸ナトリウムおよび炭酸ナトリウムを含む。着色剤は、認可承認された水溶性FDおよびC色素、およびその混合物のいずれかを含む。香味剤は、果物などの植物から抽出した天然香味、およびよい味覚をもたらす化合物の合成ブレンドを含む。

【1051】

本発明の製剤の非経口投与は、静脈内、皮下および筋肉内投与を含む。

【1052】

非経口投与用製剤は、注射の用意の整った無菌溶液、皮下錠剤を含む、使用直前に溶媒と合わせる準備の整った無菌乾燥可溶性製品、注射の容易の整った無菌懸濁液、使用直前にビヒクルと合わせる準備の整った無菌乾燥不溶性製品および無菌乳剤を含む。溶液は水性でも水性でなくてもよい。

【1053】

非経口調製物に使用する薬学的に許容される担体は、水性ビヒクル、非水性ビヒクル、抗菌剤、等張化剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔薬、懸濁化剤および分散剤、乳化剤、金属イオン封鎖剤すなわちキレート剤および他の薬学的に許容される物質を含む。

【1054】

水性ビヒクルの例は、塩化ナトリウム注射液、リンガー注射液、等張デキスト

ロース注射液、滅菌注射水、デキストロースおよび乳酸リンガー注射液を含む。非水性非経口ビヒクルは、植物起源の不揮発性油、綿実油、コーン油、ゴマ油および落花生油を含む。静細菌または静真菌濃度の抗菌剤を、フェノールまたはクレゾール、水銀、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチルおよびプロピル *p*-ヒドロキシ安息香酸エステル、チメロサル、塩化ベンズアルコニウムおよび塩化ベンゼトニウムを含む、多投与量の容器に梱包された非経口調製物に添加しなければならない。等張化剤は、塩化ナトリウムおよびデキストロースを含む。緩衝剤は、リン酸塩およびクエン酸塩を含む。抗酸化剤は、亜硫酸水素ナトリウムを含む。局所麻酔剤は、プロカイン塩酸塩を含む。懸濁化剤および分散剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースナトリウムおよびポリビニルピロリドンを含む。乳化剤は、ポリソルベート 80 (Tween 80) を含む。金属イオン封鎖剤すなわち金属イオンのキレート剤は、EDTAを含む。薬学的担体はまた、水混和性ビヒクルのための、エチルアルコール、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコール、および pH 調整のための、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸または乳酸を含む。

【1055】

薬学的に活性な化合物の濃度は、注射が所望の薬理効果をもたらすに有効な量を提供するように調整する。正確な投与量は、当分野では公知のように、患者または動物の年齢、体重および状態により変化する。

【1056】

単位投与非経口調製物は、アンプルまたはシリンジに針を用いて梱包する。

非経口投与用の全ての調製物は、当分野では公知であり実践されているように、無菌でなければならない。

【1057】

例としては、活性化合物を含む無菌水溶液の静脈内または動脈内注入は、効果的な投与形態である。別の実施形態は、必要時に注射すると所望の薬理効果がもたらされる活性化合物を含む、無菌水性または油性溶液または懸濁液である。

【1058】

直腸投与用の薬学的投与形は、全身効果の、直腸坐剤、カプセル剤および錠剤

である。

【1059】

本明細書に使用した直腸坐剤は、体温で融解または軟化して1つ以上の薬理学的または治療的に活性な成分を放出する、直腸に挿入するための固形物を意味する。

【1060】

直腸坐剤に使用される薬学的に許容される物質は、融点を上昇させる基剤またはビヒクルおよび薬剤である。

【1061】

基剤の例は、ココアバター（カカオ脂）、グリセリン-ゼラチン、カーボワックス、（ポリオキシエチレングリコール）およびモノ、ジおよびトリグリセリドの脂肪酸の適切な混合物を含む。様々な基剤の組合せを使用し得る。坐剤の融点を上昇させる薬剤は、鯨蝟および蝟を含む。直腸坐剤は、圧縮法で調製しても、成形によって調製してもよい。直腸坐剤の典型的な重量は約2～3 gである。

【1062】

直腸投与用の錠剤およびカプセル剤は、経口投与用製剤と同じ薬学的に許容される物質を使用して、同じ方法により製造する。

【1063】

式I、II、IIIおよびIVの薬学的に治療的に活性な化合物は、単位投与形でまたは多投与形で、経口、非経口または直腸投与する。本明細書に使用した単位投与形は、当分野では公知のように、ヒトおよび動物被検者に適切であり、個々に梱包されている物理的に別々の単位を意味する。各単位投与量は、必要な薬学的担体、ビヒクルまたは希釈剤と共に、所望の治療効果をもたらすに十分な前以て決定した量の治療活性化合物を含む。単位投与形の例は、錠剤またはカプセル剤を個々に梱包したアンプルおよびシリンジを含む。単位投与形は、一部で投与しても、その倍数で投与してもよい。多投与形は、分離した単位投与形で投与するための、単一の容器に梱包された多数の同一の単位投与形である。多投与形の例は、バイアル、錠剤またはカプセル剤の瓶、またはビンとまたはガロンの瓶を含む。従って、多投与形は、梱包にり分離されていない、多数の単位投与

量である。

【1064】

製剤中の本発明の化合物は、他の活性化合物と共に含まれて、所望の組合せ特性が得られ得る。既知の薬理特性をもつ他の活性化合物は、鎮痛薬（例えば、アスピリン、フェナセチン、アセトアミノフェン、プロポキシフェン、ペンタゾシン、コデイン、メペリジン、オキシコドン、メフェナミン酸、およびイブプロフェン）；筋肉弛緩剤（例えば、メトカルバモール、オルフェナドリン、カリソプロドール、メプロバメート、クロロフェネシン、カルバメート、ジアゼパム、クロルジアゼポキシドおよびクロルゾキサゾン）；興奮剤（例えば、カフェイン、メチルフェニデートおよびペンチレンテトラゾール）；コルチコステロイド（例えば、メチルプレドニゾロン、プレドニン、プレドニゾロンおよびデキサメタゾン）；抗ヒスタミン剤（例えば、クロルフェニラミン、シプロヘプタジン、プロメタジンおよびピリラミン）を含む。

【1065】

b) 局所および局在製剤

【1066】

典型的には、治療有効投与量は、少なくとも約0.1%w/wから約50%w/wまたはそれ以上の濃度、好ましくは1%w/w以上の活性化合物濃度を処置組織に含むように製剤化する。活性成分は一度に投与しても、多くの小投与量に分割して間隔をおいて投与してもよい。正確な投与量および処置期間は、処置する組織の関数であり、既知の試験プロトコルを使用して、或いはインビボまたはインビトロ試験データの補外により経験的に決定し得ると理解される。濃度および投与量の数値も、処置する個体の年齢により変化し得ることに注意する。さらに、任意の特定の被検者における具体的な投与方式は、個々の必要、並びに、製剤を投与または製剤の投与を監督する専門家の判断に応じて長い時間におよび調整すべきであり、本明細書に示した濃度範囲は、単なる例であり、特許請求した製剤の範囲または実施を限定するものではない。

【1067】

化合物は、微粉化形または他の適切な形に懸濁しても、誘導体化して、より可

溶性の活性製品を調製またはプロドラッグを調製してもよい。得られた混合物の形は、目的の投与形態、並びに、選択した担体またはビヒクル中での化合物の溶解度を含む、多くの因子により変化する。有効濃度は、痛覚過敏または他の状態を寛解するに十分であり、経験的に決定し得る。

【1068】

化合物は、典型的には、0.001%w/wまたは1%w/w以上から50%w/wまたはそれ以上の濃度で含まれる。濃度は、一般的には、化合物の全身投与の濃度よりも高い。好ましい濃度は、0.01%w/w～約25%w/w、より好ましくは1%w/w～25%w/w、さらにより好ましくは約1%w/w以上～約10%w/w、最も好ましくは1%w/w以上～約5%w/wの範囲である。水性懸濁液および製剤は、1%w/wまたはそれ以上を含む。

【1069】

得られた混合物は、溶液、懸濁液、エマルションまたはその他であり得、クリーム剤、ゲル、軟膏、乳剤、液剤、エリキシル剤、ローション剤、懸濁剤、チンキ剤、泥膏、泡剤、エアゾール剤、灌注剤、噴霧剤、坐剤、包帯、または局在または局所投与に適した任意の他の製剤として製剤化する。

【1070】

本明細書の投与経路は、局在または局所投与であり、組成物を、各投与経路に適した様式で製剤化する。好ましい投与形態は、皮膚、眼または粘膜への局在適用、並びに、動脈内注射などによる関節への局所適用を含む。従って、典型的なビヒクルは、生体表面への医薬または化粧品適用に適切な、または局所注射に適したものである。

【1071】

本明細書で提供される化合物の投与に適した医薬および化粧品担体またはビヒクルは、特定の投与形態に適した当業者には公知の任意の担体を含む。さらに、化合物は、組成物中の唯一の薬学的活性成分として製剤化しても、他の活性成分と組み合わせてもよい。活性化合物は、処置する個体に重度の毒性作用をもたらすことなく、治療的に有用な効果を奏効するに十分な量で担体に含まれる。有効濃度は、本明細書に記載した動物モデルを含む、インビトロおよびインビボ系を

使用して化合物を試験することにより経験的に決定し得る。

【1072】

局在投与のために、化合物を、組成物中に、ゲル、クリーム剤、ローション剤、固形剤、液剤、または懸濁剤、またはエアゾールの形で製剤化し得る。ヒト皮膚処置用の組成物を、局在適用に、本明細書に記載のように選択した1つ以上の化合物の抗痛覚過敏有効量を用いて、約0.1%~80%、好ましくは0.1%~50%、より好ましくは約1%以上~約50%またはそれ以上の濃度範囲（重量部）で、無毒性であり、粘膜への適用に皮膚科学的に許容可能または適切であることが知られる、クリーム、軟膏、ローション、ゲル、溶液または固体基剤またはビヒクル中に製剤化する。水性懸濁液は、好ましくは、約1%w/w以上、より好ましくは2%w/wの濃度で製剤化する。

【1073】

組成物を製剤化するために、化合物の重量画分を、痛覚過敏状態が軽減または寛解されるような有効濃度で、選択したビヒクルに、溶解、懸濁、分散、またはさもなくば混合する。一般に、皮膚への水分供給を助ける皮膚軟化剤または潤滑ビヒクルが、皮膚を乾燥させるエタノールなどの揮発性ビヒクルよりも好ましい。ヒト皮膚に使用する組成物の調製に適切な基剤またはビヒクルの例は、ワセリン、ワセリンと揮発性シリコン、ラノリン、冷クリーム〔USP〕、および親水性軟膏〔USP〕である。

【1074】

許容可能なビヒクルの選択は、主に、適用形態および処置する組織により決定される。局在適用に適切な薬学的および皮膚科学的に許容可能なビヒクルは、ローション剤、クリーム剤、液剤、ゲル、テープ等を含む使用に適切なものを含む。一般に、ビヒクルは、有機系または水性エマルションであり、選択した化合物または化合物群（これはビヒクルに、微細化、分散、懸濁または溶解され得る）を有することができる。ビヒクルは、薬学的に許容される皮膚軟化剤、皮膚浸透増強剤、着色剤、芳香剤、乳化剤、増粘剤、および溶媒を含み得る。

【1075】

動脈内投与などの局所内部投与のために、化合物は、好ましくは、等張緩衝食

塩水などの水をベースとした媒体中に懸濁液として製剤化するか、または内部投与用の生物適合性支持体または生体接着剤と合わせる。

【1076】

ローション

【1077】

ローションは、有効濃度の1つ以上の化合物を含む。有効濃度は、好ましくは、抗痛覚過敏量、典型的には約0.1～50%w/wまたはそれ以上の濃度の、本明細書に提供される1つ以上の化合物を送達するのに有効である。ローションはまた、1%～50%w/w、好ましくは3%～15%w/wの皮膚軟化剤および平衡水、適切な緩衝剤、C₂またはC₃アルコール、または緩衝剤およびアルコールの水の混合物を含む。ヒト皮膚への適用に適切な当業者に公知の任意の皮膚軟化剤を使用し得る。これらは、以下を含むがこれに限定されない：

【1078】

(a) 鉱物油、ワセリン、パラフィン、セレスイン、オゾケライト、マイクロクリスタリン蠟、ポリエチレン、およびペルヒドロスクアレンを含む、炭化水素油および蠟。

【1079】

(b) ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、水溶性およびアルコール可溶性シリコンーグリコールコポリマーを含む、シリコン油。

【1080】

(c) 植物、動物および海洋源から得られたものを含む、トリグリセリド脂肪および油。例は、ヒマシ油、ヒマワリ油、綿実油、コーン油、オリーブ油、タラ肝油、扁桃油、アボカド油、ヤシ油、ゴマ油および大豆油を含むがこれに限定されない。

【1081】

(d) アセチル化モノグリセリドなどのアセトグリセリドエステル。

【1082】

(e) エトキシ化モノステアリン酸グリセリドなどの、エトキシ化グリセリド。

【1083】

(f) 10～20炭素原子を有する脂肪酸のアルキルエステル。脂肪酸のメチル、イソプロピルおよびブチルエステルは、本明細書で有用である。例は、ラウリン酸ヘキシル、ラウリン酸イソヘキシル、パルミチン酸イソヘキシル、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、オレイン酸イソデシル、ステアリン酸ヘキサデシル、ステアリン酸デシル、イソステアリン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、アジピン酸ジイソヘキシル、アジピン酸ジヘキシルデシル、セバシン酸ジイソプロピル、乳酸ラウリル、乳酸ミリスチル、および乳酸セチルを含むがこれに限定されない。

【1084】

(g) 10～20炭素原子を有する脂肪酸のアルケニルエステル。その例は、ミリスチン酸オレイル、ステアリン酸オレイルおよびオレイン酸オレイルを含むがこれに限定されない。

【1085】

(h) 9～22炭素原子を有する脂肪酸。適切な例は、ペラルゴン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、ヒドロキシステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リシノール酸、アラキドン酸、ベヘン酸、およびエルカ酸を含むがこれに限定されない。

【1086】

(i) 例えば、ラウリル、ミリスチル、セチル、ヘキサデシル、ステアリル、イソステアリル、ヒドロキシステアリル、オレイル、リシノレイル、ベヘニル、エルシル、および2-オクチルドデシルアルコールを含むがこれに限定されない、10～20炭素原子を有する脂肪アルコール。

【1087】

(j) 1～50エチレンオキシド基または1～50プロピレンオキシド基或いはその混合物の付着した、ラウリル、セチル、ステアリル、イソステアリル、オレイル、およびコレステロールアルコールなどの、しかしこれに限定されない、10～20炭素原子のエトキシル化脂肪アルコールを含むがこれに限定されない、脂肪アルコールエーテル。

【1088】

(k) エトキシ化脂肪アルコールの脂肪酸エステルなどのエーテルエステル

。

【1089】

(1) ラノリン、ラノリン油、ラノリン蠟、ラノリンアルコール、ラノリン脂肪酸、ラノリン脂肪酸イソプロピル、エトキシ化ラノリン、エトキシ化ラノリンアルコール、エトキシ化コレステロール、プロポキシ化ラノリンアルコール、アセチル化ラノリン、アセチル化ラノリンアルコール、ラノリン脂肪酸ラノリンアルコール、リシノール酸ラノリンアルコール、リシノール酸ラノリンアルコールのアセテート、エトキシ化アルコールエステルのアセテート、ラノリンの水素化分解物、エトキシ化水添ラノリン、エトキシ化ソルビトールラノリン、および液体および半固体ラノリン吸着基剤を含むがこれに限定されない、ラノリンおよび誘導体。

【1090】

(m) プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール [分子量2000~4000]、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシプロピレンポリオキシエチレングリコール、グリセロール、エトキシ化グリセロール、プロポキシ化グリセロール、ソルビトール、エトキシ化ソルビトール、ヒドロキシプロピルソルビトール、ポリエチレングリコール [分子量200~6000]、メトキシポリエチレングリコール350、550、750、2000、5000、ポリ(エチレンオキシド)ホモポリマー [分子量100,000~5,000,000]、ポリアルキレングリコールおよび誘導体、ヘキシレングリコール(2-メチル-2,4-ペンタンジオール)、1,3-ブチレングリコール、1,2,6-ヘキサントリオール、エトヘキサジオールUSP(2-エチル-1,3-ヘキサジオール)、C₁₅~C₁₈ビシナルグリコールおよびトリメチロールプロパンのポリオキシプロピレン誘導体を含むがこれに限定されない、多価アルコールおよびポリエーテル誘導体。

【1091】

(n) エチレングリコールモノおよびジ脂肪酸エステル、ジエチレングリコール

モノおよびジ脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール〔分子量200～6000〕、モノおよびジ脂肪酸エステル、プロピレングリコールモノおよびジ脂肪酸エステル、モノオレイン酸ポリプロピレングリコール2000、モノステアリン酸ポリプロピレングリコール2000、エトキシ化モノオレイン酸プロピレングリコール、グリセリルモノおよびジ脂肪酸エステル、ポリグリセロールポリ脂肪酸エステル、エトキシ化モノステアリン酸グリセリル、モノステアリン酸1, 3-ブチレングリコール、ジステアリン酸1, 3-ブチレングリコール、ポリオキシエチレンポリオール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、およびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを含むがこれに限定されない、多価アルコールエステル。

【1092】

(o) 蜜蝋、鯨蝋、ミリスチン酸ミリスチル、およびステアリン酸ステアリルを含むがこれに限定されない蝋エステル、並びに、エーテル-エステルの混合物を形成する様々なエチレンオキシド含量のエトキシ化ソルビトールと、蜜蝋との反応生成物である、ポリオキシエチレンソルビトール蜜蝋を含むがこれに限定されない蜜蝋誘導体。

【1093】

(p) カルナウバ蝋およびカンデリラ蝋を含むがこれに限定されない、植物蝋。

【1094】

(q) レシチンおよび誘導体などのリン脂質。

【1095】

(r) コレステロールおよびコレステロール脂肪酸エステルを含むがこれに限定されない、ステロール。

【1096】

(s) 脂肪酸アミド、エトキシ化脂肪酸アミド、および固体脂肪酸アルカノールアミドなどのアミド。

【1097】

ローションは、さらに、好ましくは、1%w/w～10%w/w、より好ましくは2%w/w～5%w/wの乳化剤を含む。乳化剤は、非イオン性でも、アニ

オン性でもカチオン性でもよい。満足できる非イオン性乳化剤の例は、10～20炭素原子を有する脂肪アルコール、2～20molのエチレンオキシドまたはプロピレンオキシドと縮合した10～20炭素原子を有する脂肪アルコール、2～20molのエチレンオキシド、エチレンオキシドのモノおよびジ脂肪酸エステル、エチレングリコールのモノおよびジ脂肪酸エステル（ここでの脂肪酸は、10～20炭素原子を含む）と縮合したアルキル鎖の6～12炭素原子を有するアルキルフェノール、ジエチレングリコール、分子量200～6000のポリエチレングリコール、分子量200～3000のプロピレングリコール、グリセロール、ソルビトール、ソルビタン、ポリオキシエチレンソルビトール、ポリオキシエチレンソルビタンおよび親水性蠟エステルを含むがこれに限定されない。適切なアニオン性乳化剤は、脂肪酸石鹼、例えば、ナトリウム、カリウムおよびトリエタノールアミン石鹼（ここでの脂肪酸部分は10～20炭素原子を含む）を含むがこれに限定されない。他の適切なアニオン性乳化剤は、アルカリ金属、アンモニウムまたは置換アンモニウムアルキルスルフェート、アルキルアールスルホネート、およびアルキル部分に10～30炭素原子を有するアルキルエトキシエーテルスルホネートを含むがこれに限定されない。アルキルエトキシエーテルスルホネートは、1～50エチレンオキシド単位を含む。満足できるカチオン性乳化剤には、4級アンモニウム、モルホリニウムおよびピリジニウム化合物がある。前の章に記載した特定の皮膚軟化剤はまた、乳化特性も有する。かかる皮膚軟化剤を含むローションを製剤化する場合、追加の乳化剤は、組成物中に含めることもできるが必要ではない。

【1098】

ローションの平衡は、水またはC₂若しくはC₃アルコール、或いは水とアルコールの混合物である。ローションは、単に全ての化合物を共に混合することにより製剤化される。好ましくは、化合物を、混合物中に溶解、懸濁、またはさもなくば均一に分散する。

【1099】

かかるローションの他の慣用的な成分も含まれ得る。1つのかかる追加物質は、組成物の1%～10%w/wのレベルの増粘剤である。適切な増粘剤の例は、

架橋カルボキシポリメチレンポリマー、エチルセルロース、ポリエチレングリコール、トラガカントゴム、クハラヤ (kharaya) ゴム、キサングム、およびベントナイト、ヒドロキシエチルセルロース、およびヒドロキシプロピルセルロースを含むがこれに限定されない。

【1100】

クリーム

【1101】

クリームは、処置する組織に、抗痛覚過敏有効量の化合物を送達するに有効な濃度、典型的には、約0.1%～、好ましくは1%以上から50%以上、好ましくは約3%～50%、より好ましくは約5%～15%の本明細書に提供される1つ以上の化合物を含むように製剤化する。クリームはまた、5%～50%、好ましくは10%～25%の皮膚軟化剤を含み、残りは、水、または等張緩衝剤などの他の適切な無毒担体である。ローションについて上記した皮膚軟化剤は、クリーム組成物にも使用できる。クリームはまた、上記したような適切な乳化剤を含み得る。乳化剤は、組成物中に、3%～50%、好ましくは5%～20%のレベルで含まれる。

【1102】

局在および局所投与用の溶液および懸濁液

【1103】

溶液は、抗痛覚過敏量を送達するに有効な量の1つ以上の化合物、典型的には、約0.1～50% w/w、好ましくは少なくとも1% w/w以上、より好ましくは2% w/w以上の濃度の本明細書に提供される1つ以上の化合物を含むように製剤化する。平衡は、水、適切な有機溶媒、または他の適切な溶媒または緩衝液である。溶媒または溶媒系の一部として有用な適切な有機物質は以下の通りである：プロピレングリコール、ポリエチレングリコール [分子量200～600]、ポリプロピレングリコール [分子量425～2025]、グリセリン、ソルビトールエステル、1, 2, 6-ヘキサントリオール、エタノール、イソプロパノール、酒石酸ジエチル、ブタンジオールおよびその混合物。かかる溶媒系はまた水を含んでもよい。

【1104】

局所適用に使用する溶液または懸濁液は、以下の任意の成分を含み得る：無菌希釈剤（例えば、注射用水、生理食塩水、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒）；抗菌剤（例えば、ベンジルアルコールおよびメチルパラベン）；抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸および亜硫酸水素ナトリウム）；キレート剤（例えば、エチレンジアミンテトラ酢酸〔EDTA〕）；緩衝剤（例えば、酢酸塩、クエン酸塩およびリン酸塩）；および張度調整物質（例えば、塩化ナトリウムまたはデキストロース）。液体調製物は、ガラス、プラスチックまたは他の適切な物質から製造されたアンプル、使い捨てシリンジまたは多投与量用バイアルに封じることができる。適切な担体は、生理学的食塩水またはリン酸緩衝食塩水〔PBS〕を含み得、懸濁液および溶液は、グルコース、ポリエチレングリコール、およびポリプロピレングリコールおよびその混合物などの増粘剤および可溶化剤を含み得る。リポソーム懸濁液も、薬学的に許容される担体として適切であり得る。これらは当業者に公知な方法により調製され得る。

【1105】

溶液または懸濁液として製剤化したこれらの組成物を皮膚に適用しても、またはエアゾールまたは泡沫剤として製剤化して、噴霧剤として皮膚に適用してもよい。エアゾール組成物は、典型的には、25%～80%w/w、好ましくは30%～50%w/wの適切な推進剤を含む。かかる推進剤の例は、塩化、フッ化および塩化フッ化低分子量炭化水素である。一酸化二窒素、二酸化炭素、ブタン、およびプロパンも、推進ガスとして使用される。これらの推進剤は、当分野で理解されているように、容器の内容物を噴射するに適切な量および圧力下で使用する。

【1106】

適切に調製した溶液および懸濁液はまた、眼および粘膜に局所的に適用し得る。溶液、特に眼に使用する目的の溶液は、適切な塩を用いて、pH5～7の、好ましくは、本明細書の1つ以上の化合物を約0.1%w/w、好ましくは1%w/w以上から50%w/wまたはそれ以上の濃度で含む、0.01%～10%w

／wの等張溶液として製剤化し得る。適切な眼溶液は既知である〔例えば、眼用刺激溶液および局所適用用の溶液の典型的な組成物を記載した、米国特許第5, 116, 868号参照〕。かかる溶液は、pHが約7.4に調整されており、例えば、90～100mM塩化ナトリウム、4～6mM二塩基リン酸カリウム、4～6mM二塩基リン酸ナトリウム、8～12mMクエン酸ナトリウム、0.5～1.5mM塩化マグネシウム、1.5～2.5mM塩化カルシウム、15～25mM酢酸ナトリウム、10～20mM D. L. - β ヒドロキシ酪酸ナトリウムおよび5～5.5mMグルコースを含む。

【1107】

本発明の活性化合物はまた、所望の作用を損なわない他の活性物質、または、例えば、商標名HEALON〔ヒアルロン酸ナトリウムの高分子量（分子量約300万）の画分の溶液；Pharmacia, Inc. 製、例えば、米国特許第5, 292, 362号、第5, 282, 851号、第5, 273, 056号、第5, 229, 127号、第4, 517, 295号および第4, 328, 803号参照〕で販売されているヒアルロン酸、VISCOAT〔1H、2H、2H-ヘプタデカフルオロデシルメタクリレートなどのフッ素含有メタク（アクリ）リレート；例えば、米国特許第5, 278, 126号、第5, 273, 751号および第5, 214, 080号参照；Alcon Surgical, Inc. から市販されている〕、ORCOLON（例えば、米国特許第5, 273, 056号参照；Optical Radiation Corporationから市販されている）、メチルセルロース、ヒアルロン酸メチル、ポリアクリルアミド、およびポリメタクリルアミド〔例えば、米国特許第5, 273, 751号参照〕などの粘弾性物質を含む、所望の作用を捕捉する物質と混合できる。粘弾性物質は、一般的に、コンジュゲート物質の約0.5～5.0％w／w、好ましくは1～3％w／wの範囲の量で存在し、処置組織を覆膜および保護するのに役立つ。組成物はまた、組成物が眼に注入された場合、または手術中に手術部位と接触した場合に眼で確認できるように、メチレンブルーなどの色素、または他の不活性色素を含み得る。

【1108】

ゲル

【1109】

ゲル組成物は、前記した溶液または懸濁液の組成物に適切な増粘剤を単に混合することにより製剤化できる。適切な増粘剤の例は、ローションに関して前記している。

【1110】

ゲル化組成物は、有効量の1つ以上の抗痛覚過敏物質、典型的には約0.1～50%w/wまたはそれ以上の本明細書に提供される1つ以上の化合物；5%～75%w/w、好ましくは10%～50%w/wの前記した有機溶媒；0.5%～20%w/w、好ましくは1%～10%w/wの増粘剤を含み、平衡は水または他の水性担体である。

【1111】

固体

【1112】

固体形の組成物は、唇または身体の他の部分への適用を目的としたスティックタイプの組成物として製剤化し得る。かかる組成物は、本明細書に提供する1つ以上の化合物の有効量を含む。量は、典型的には、抗痛覚過敏量、典型的には、約0.1～50%w/wまたはそれ以上の濃度の本明細書に提供される1つ以上の化合物を送達するに有効な量である。固体はまた、約40～98%w/w、好ましくは約50%～90.5%w/wの前記した皮膚軟化剤を含む。この組成物はさらに、1%～20%w/w、好ましくは5%～15%w/wの適切な増粘剤、および所望または必要であれば、乳化剤および水または緩衝剤を含むことができる。ローションに関して前記した増粘剤は、固体形の組成物に適切に使用される。

【1113】

所望の安定性、芳香または色、或いは太陽の光活性化光線からの遮蔽などの他の望ましい特性を、皮膚適用用の組成物に提供することが当分野で公知である、メチルパラベンまたはエチルパラベンを含む保存剤、香料、色素またはその他などの他の成分も、かかる局在適用用組成物に使用し得る。

【1114】

追加成分

【1115】

他の活性成分は、抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤、ステロイドおよび非ステロイド抗炎症剤を含む抗炎症剤、麻酔剤およびその混合物を含むがこれに限定されない。かかる追加成分は、以下の任意を含む：

【1116】

a. 抗菌剤

【1117】

アミカシン、アプラマイシン、アルベカシン、バンベルマイシン、ブチロシン、ジベカシン、ジヒドロストレプトマイシン、フォルチマイシン（群）、フラジオマイシン、ゲンタマイシン、イスパマイシン、カナマイシン、ミクロノマイシン、ネオマイシン、ウンデシレン酸ネオマイシン、ネチルマイシン、パロモマイシン、リボスタマイシン、シソマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、ストレプトニコジドおよびトブラマイシンなどの、アミノグリコシド系；
アジダムフェニコール、クロラムフェニコール、パルミチン酸クロラムフェニコール、パントテン酸クロラムフェニコール、フロルフエニコール、チアンフェニコールなどのアムフェニコール系；

リファミド、リファンピン、リファマイシンおよびリファキシミンなどのアンサマイシン系；

β -ラクタム系；

イミペネムなどのカルバペネム系；

1-カルバ（デチア）セファロスポリン、セファクロル、セファドロキシル、セファマンドール、セファトリジン、セファゼドン、セファゾリン、セフィキシム、セフメトキシム、セフオジジム、セフォニシド、セフォペラゾン、セフォラニド、セフォタキシム、セフォチアム、セフピミゾール、セフピリミド、セフポドキシム、プロキシセチル、セフロキサジン、セフスロジン、セフトジジム、セフテラム、セフテゾール、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフロキシム、セフゾナム、セファセトリルナトリウム、セファレキシン、セファログリシン、セファロリジン、セファロスポリン、セファロチン、セファピリジンナトリウム、セフラジンおよびピブセファレキシンなどのセファロスポリン系；

セフペラゾン、セフメタゾール、セフミノクス、セフェタンおよびセフォキシチンなどのセファマイシン系；

アズトレオナム、カルモナムおよびチゲモナンなどのモノバクタム系；

フロモキセフおよびモキサラクタムなどのオキサセフェム系；

アミジノシリン、アンジノシリン、ピボキシル、アモキシシリン、アンピシラン、アパルシリン、アスポキシシリン、アジドシラン、アズロシラン、バカンピシリン、ベンジルペニシリン酸、ベンジルペニシリン、カルベニシリン、カルフェシリン、カリンダシリン、クロメトシリン、クロキサシリン、シクラシリン、ジクロキサシリン、ジフェニシリン、エピシリン、フェンベニシリン、フロキサシリン、ヘタシリン、レナンピシリン、メタンピシリン、メチシリン、メズロシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペナメシリン、塩酸ペネサメート、ペニシリンGベネタミン、ペニシリンGベンザチン、ペニシリンGベンズヒドリルアミン、ペニシリンGカルシウム、ペニシリンGヒドラガミン、ペニシリンGカリウム、ペニシリンGプロカイン、ペニシリンN、ペニシリンO、ペニシリンV、ペニシリンVベンザチン、ペニシリンVヒドラバミン、ペニメピサイクリン、フェネチシリン、ピペラシリン、ピバピシリン、プロピシリン、キナシリン、スルベニシリン、タランピシリン、テモシリンおよびチカルシリンなどのペニシリン系；

クリンダマイシンおよびリンコマイシンなどのリンコサミド系；

アジスロマイシン、カルボマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン（群）および誘導体、ジョサマイシン、ロイコマイシン、ミデカマイシン、ミオカマイシン、オレアンドマイシン、プリマイシン、ロキタマイシン、ロサラマイシン、ロキシスロマイシン、スピラマイシンおよびトロレアンドマイシンなどのマクロライド系；

アンホマイシン、バシトラシン、カブレマイシン、コリスチン、エンドウラジジン、エンビオマイシン、フサフンジン、グラミシジン（群）、グラミシジンS、ミカマイシン、ポリミキシン、ポリミキシン β -メタンスルホン酸、プリスチナマイシン、リストセチン、テイコプラニン、チオストレプトン、ツベラクチノマイシン、チロシジン、チロスリシン、バンコマイシン、バイオマイシン（群）、ヴァージニアマイシンおよびバシトラシン亜鉛などのポリペプチド；

スピサイクリン、クロルテトラサイクリン、クロモサイクリン、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、グアメサイクリン、ライムサイクリン、メクロサイクリン、メタサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、ペニメピサイクリン、ピパサイクリン、ロリテトラサイクリン、サンシクリン、セノシクリンおよびテトラサイクリンなどのテトラサイクリン系；およびシクロセリン、ムピロシン、ツベリンなどのその他。

【1118】

b. 合成抗菌剤

【1119】

ブロジモプリム、テトロキソプリムおよびトリメトプリムなどの2, 4-ジアミノピリミジン；

フラルタドン、フラゾリウム、ニフラデン、ニフラテル、ニフロフォリン、ニフルピリノール、ニフルプラジン、ニフルトイノールおよびニトロフラントインなどのニトロフラン；

アミフロキサシン、シノキサシン、シプロフロキサシン、ジフロキサシン、エノキサシン、フレロキサシン、フルメクイン、ロメフロキサシン、ミロキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オキソリニン酸、ペルフロキサシン、ピペミド酸、ピロミド酸、ロソクサシン、テマフロキサシンおよびスフロキサシンなどのキノロンおよびその類似体；

アセチルスルファメトキシピラジン、アセチルスルフィソキサゾール、アゾスルファミド、ベンジルスルファミド、クロラミン-β、クロラミン-T、ジクロラミン-T、ホルモスルファチアゾール、N²-ホルミル-スルフィソミジン、N⁴-β-D-グルコシルスルファニルアミド、マフェニッド、4'-(メチルスルファモイル)スルファニルアニリド、p-ニトロスルファチアゾール、ノプリルスルファミド、フタルスルファセタミド、フタリルスルファチアゾール、サラゾスルファジミジン、スクシニルスルファチアゾール、スルファベンザミド、スルファセタミド、スルファクロルピリダジン、スルファクリソイジン、スルファシチン、スルファジアジン、スルファジクラミド、スルファジメトキシ、スルファドキシ、スルファエチドール、スルファグアニジン、スルファグアノール

、スルファレン、スルファロキシ酸 (sulfaloxic acid)、スルファメラジン、スルファメテル、スルファメタジン、スルファメチゾール、スルファメトミジン、スルファメトキサゾール、スルファメトキシピリジダジン、スルファメトロール、スルファミドクリソイジン、スルファモキソール、スルファニルアミド、スルファニルアミドメタンスルホン酸トリエタノールアミン塩、4-スルファニルアミドサリチル酸、N⁴-スルファニルスルファニルアミド、スルファニル尿素、N-スルファニル-3, 4-キシルアミド、スルファニトラン、スルファペリン、スルファフェナゾール、スルファプロキシリン、スルファピラジン、スルファピリジン、スルファソミゾール、スルファシマジン、スルファチアゾール、スルファチオ尿素、スルファトールアミド、スルフィソミジンおよびスルフィソキサゾールなどのスルホンアミド系；

アセダブソン、アセジスルホン、アセトスルホン、ダブソン、ジアチモスルホン (Diathmosulfone)、グルコスルホン、ソラスルホン、スクシスルホン、スルファニル酸、p-スルファニルベンジルアミン、p, p'-スルホニルジアニリン-N, N'ジガラクトシド、スルホキソンおよびチアゾスルホンなどのスルホン系；

クロフォクトール、ヘキセデン、マガイニン、メテナミン、メテナミンアンヒドロメチレン-クエン酸塩、馬尿酸メテナミン、マンデル酸メテナミン、スルホサリチル酸メテナミン、ニトロキシリン、スクアラミンおよびキシボルノール (Xinornol) などのその他。

【1120】

c. 抗真菌剤 (抗生物質)

【1121】

アンホテリシン-B、カンジシジン、デルモスタチン、フィリピン、フンギクロミン、ハチマイシン、ハーマイシン、ルセンソマイシン (Lucensomycin)、メパルトリシン、ナタマイシン、ナイスタチン、ペシロシン、ペリマイシンなどのポリエン；およびアザセリン、グリセオフルビン、オリゴマイシン、ピロルニトリン、シッカニン、ツベルシジンおよびビリジンなどのその他。

【1122】

d. 抗真菌剤（合成物質）

【1123】

ナフチフィンおよびテルビナフィンなどのアリルアミド；
ビフォナゾール、ブトコナゾール、クロルダントイン、クロルミダゾール、クロコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、エニルコナゾール、フィンチコナゾール、イソコナゾール、ケトコナゾール、ミコナゾール、オモコナゾール、オキシコナゾール硝酸塩、スルコナゾールおよびチオコナゾールなどのイミダゾール；
フルコナゾール、イトラコナゾール、テルコナゾールなどのトリアゾール；
アクリゾルシン、アモロルフィン、ビフェナミン、ブロモサリチルクロルアニリド、ブクロサミド、クロフェネシン、シクロピロックス、クロキシキン、コパラフィネート、ジアムタゾール、二塩酸塩、イクサラミド (Exalamide)、フルシトシン、ハレサゾール (Halethazole)、ヘキセチジン、ロフルカルバン (Loflucarban)、ニフラテル、ヨウ化カリウム、プロピオン酸、ピリチオン、サリチルアニリド、スルベンチン、テノニトロゾール、トルシクラート、トリンデート、トルナフタート、トリセチン、ユジョチオン (Ujothion)、およびウンデシレン酸などのその他。

【1124】

e. 抗緑内障剤

【1125】

ダピプラゾーク (Dapiprazoke)、ジクロルフエナミド、ジペベフリンおよびピロカルピンなどの抗緑内障剤。

【1126】

f. 抗炎症剤

【1127】

エトフェナメート、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ニフルミン酸 (Niflumic Acid) などのコルチコステロイド、アミノアリアルカルボン酸；
アセメタシン、アムフェナク、シンメタシン、クロピラク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、フェンクロラック、フェンクロジン酸 (Fenclozic acid)

、フェンチアザック (Fentiazac)、グルカメタシン、イソゼパック (Isozepak)、ロナゾラック (Lonazolac)、マチアジン酸 (Matiazinic Acid)、オキサメタシン、プログルメタシン、スリンダク、チアラミドおよびトルメチンなどのアリール酢酸誘導体；

ブチブフェンおよびフェンブフェンなどのアリール酪酸誘導体；

クリンダク、ケトロラックおよびチノリジンなどのアリールカルボン酸；

ブクロキシ酸 (Bucloxic Acid)、カルプロフェン、フェノプロフェン、フルノキサプロフェン、イブプロフェン、イブプロキサム、オキサプロジン、ピケトプロフェン、ピルプロフェン、プラノプロフェン、プロチジン酸 (Protizinic Acid) およびチアプロフェン酸 (Tiaprofenic Acid) などのアリールプロピオン酸誘導体；

メピリゾールなどのピラゾール；

クロフェゾン、フェプラゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、フェニルピラゾリジニノン、スキシブゾンおよびチアゾリノブタゾンなどのピラゾロン；

ブロモサリゲニン、フェンドサール、サリチル酸グリコール、マサラミン、サリチル酸1-ナフチル、オルサラジンおよびスルファサラジンなどのサリチル酸誘導体；

ドロキシカム、イソキシカムおよびピロキシカムなどのチアジンカルボキシアミド；

e-アセトアミドカプロン酸、S-アデノシルメチオニン、3-アミノ-4-ヒドロキシ酪酸、アミクセトリン、ベンダザック、ブコローム、カルバゾン、ジフェンピラミド、ジタゾール、グアイアズレン、ミコフェノール酸の複素環アミノアルキルエステルおよび誘導体、ナブメトン、ニメスリド、オルゴテイン、オキサセプロール、オキサゾール誘導体、パラニリン、ピフォキシム、2-置換-4, 6-ジ-tert-ブチル-s-ヒドロキシ-1, 3-ピリミジン、プロカゾンおよびテニダップなどのその他。

【1128】

g. 防腐剤

【1129】

アレキシジン、アムバゾン、クロルヘキシジンおよびピクロキシジンなどのグアニジン；

塩化ボルニル、ヨウ化カルシウム、ヨウ素、一塩化ヨウ素、三塩化ヨウ素、ヨードホルム、ポビドン-ヨウ素、次亜塩素酸ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、シムクロセン、ヨウ化チモール、トリクロカルバン、トリクロサン、およびトロクロセンカリウムなどのハロゲン/ハロゲン化合物；

フラゾリドン、2-(メトキシメチル)-5-ニトロフラン、ニドロキシゾン、ニフロキシム、ニフルジドおよびニトロフラゾンなどのニトロフラン；

アセトメロクトール、クロロキシレノール、ヘキサクロロフェン、サリチル酸1-ナフチル、2, 4, 6-トリブロモ-m-クレゾールおよび3', 4', 5-トリクロロサリチルアニリドなどのフェノール；

アミノキヌリド、クロロキシニン、クロルキナゾール、クロキシキン、エチルヒドロクプレイン、ハルキノール、ヒドラスチン、8-ヒドロキシキノリンおよびスルフェートなどのキノリン；および

ホウ酸、クロロアゾジン、酢酸m-クレシル、硫酸銅およびイクタモールなどのその他。

【1130】

h. 抗ウイルス剤

【1131】

2-アセチル-ピリジン5-((2-ピリジルアミノ)チオカルボニル)チオカルボニルヒドラゾン、アシクロビル、ジデオキシアデノシン、ジデオキシシチジン、ジデオキシイノシン、エドクスジン (Edoxudine)、フロクスウリジン、ガンシクロビル、イドクスウリジン、MADU、ピリジノン、トリフルリジン、ビドラビンおよびジドブジンなどのプリン/ピリミジノン；

アセチルロイシンモノエタノールアミン、アクリジナミン、アルキルイソオキサゾール、アマンタジン、アミジノマイシン、クミンアルデヒド、チオセミカルバゾン、フォスカルネットナトリウム、ケトキサール、リゾザイム、メチサゾン、モロキシジン、ポドフィロトキシン、リバビリン、リマンタジン、スタリマイ

シン、スタロン、チモシン、トロマンタジンおよびキセナゾン酸 (Xenazoic Acid) などのその他。

【1132】

組合せおよびキット

【1133】

化合物および化合物を含む組成物は、絆創膏上に覆膜しても、生体接着剤と混合しても、包帯に含めてもよい。従って、絆創膏、生体接着剤、包帯および他のかかる物質と本明細書で記載のように製剤化した組成物の組合せが提供される。これらの組成物を含むキット（これは上記に列挙した薬剤を含む組成物も含み得る）も提供される。

【1134】

製造品

【1135】

本明細書に提供される化合物および組成物は、梱包物質、梱包物質内の本明細書に提供される1つ以上の化合物（これは末梢痛覚過敏の寛解に効果的である）、および、化合物、N-オキシド、酸、塩、または他のその誘導体が痛覚過敏状態の処置に使用されたことを示す標識を含む製造品として梱包され得る。

【1136】

処置法

【1137】

ヒト皮膚に使用する組成物は、好ましくは、処置を考えている皮膚領域に、少なくとも1日1回、または必要であれば所望の結果を得るために、より多くの頻度で適用し得る。正確な処置方式は、処置する個体により変化し、製剤、および特に処置する個体の年齢に応じて経験的に確認し得ると理解される。実質的な有害または持続的な望ましくない副作用を伴うことなく、所望の抗痛覚過敏効果が達成される限り、任意の方式が許容可能である。

【1138】

ヒト皮膚を処置する方法は、皮膚に、好ましくは少なくとも1日1回、ヒト皮膚処置に、または膣、直腸、口、眼および他のかかる組織を含む、粘膜および他

の体表面組織の処置に適切な組成物を適用することにより実施される。組成物は、関節または他の炎症領域に注射し得る。

【1139】

組成物は、絆創膏、生体接着剤および他の包帯と合わせ、それと組合せて生体に適用し得る。

【1140】

以下の例は、説明のためだけに含まれ、本発明の範囲を限定するものではない。

【1141】

例A－カプセル剤

【1142】

活性化化合物	2.5 g
コーンスターチ	23.0 g
ラクトース	145.0 g
タルク	15.0 g
ステアリン酸マグネシウム	3.0 g

【1143】

成分を混合し、当分野で実施される技法を使用してカプセル化した。

【1144】

例B－錠剤

【1145】

活性化化合物	150 g
ラクトース	125 g
コーンスターチ	50 g
ステアリン酸マグネシウム	2.0 g
液体ワセリン	2.0 g

【1146】

成分を混合し、次いで、米国標準ふるいに通して、微粒子を製造した。顆粒を圧縮して錠剤を製造し、各錠剤は約150mgの本発明の活性化化合物を含む。

【1147】

例C—シロップ剤

【1148】

活性化化合物	25 g
レモン油	2 ml
スクロース	650 g
クエン酸	4 g
安息香酸	3 g
トラガcant	16 g
適量の脱イオン水	1000 ml

【1149】

活性化化合物を含まない成分を、水に分散させ、約800～900 mlの溶液を作成する。次いで、活性化化合物を加え、溶液を攪拌してシロップとする。次いで水を加え、1000 mlのシロップとする。

【1150】

例D—非経口溶液

【1151】

活性化化合物	30 g
メチルパラベン	3 g
プロピルパラベン	1 g
リドカイン	5 g
適量の脱イオン水	1000 ml

【1152】

成分を水に溶かして、溶液を作成し、その後、ろ過により滅菌する。

【1153】

例E—直腸坐剤

【1154】

活性化化合物	80 g
プロピレングリコール	95 g

ポリエチレングリコール4000 1800g

【1155】

活性化化合物をプロピレングリコールに加え、細かく分割された均一な混合物が形成されるまで粉碎する。ポリエチレングリコール4000を融解し、プロピレングリコール分散液を攪拌しながら加えると懸濁液が得られる。懸濁液を成型に注ぎ、固形化して、梱包のために成型から取り出す。

【1156】

例F—水で洗浄可能な軟膏

【1157】

活性化化合物	1. 4%w/w
ラノリンアルコール	0. 15w/w
乳化蠟NF	7. 5%w/w
PEG-20グリセリド	5. 0%w/w
ワセリン	86. 0%w/w

【1158】

成分を共に融解し、得られた軟膏が固まるまでよく混合する。

【1159】

例G—水中油滴型クリーム

【1160】

活性化化合物	10. 0%w/w
ベンジルアルコール	4. 0%w/w
プロピレングリコール	10. 0%w/w
ポリエチレングリコール400	10. 0%w/w
ワセリン	20. 0%w/w
ステアリルアルコール	10. 0%w/w
ポロキサマー	10. 0%w/w
適量の水	100
pH緩衝液	7. 0%w/w

【1161】

水中油滴型クリームの調製において、水、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコール400を約70～80℃に加熱し、次いで、ワセリン、ステアリルアルコールおよびポロキサマーの混合物を加え、混合物を均一になるまで攪拌する。活性化化合物のベンジルアルコール溶液を加え、混合物を均一化する。次いで、pHを緩衝液で調整して約7.0とする。

【1162】

例H—水性ゲル

【1163】

活性化化合物	10.0%w/w
ベンジルアルコール	4.0%w/w
ヒドロキシエチルセルロース	3.0%w/w
適量の水	100
pH緩衝液	7.0%w/w

【1164】

水性ゲルを、活性化化合物、ベンジルアルコールを混合し、混合物を緩衝水に加えることにより調製する。次いで、ヒドロキシエチルセルロースを攪拌しながら混合物がゲル化するまで加える。

【1165】

本発明をその好ましい実施形態について記載したが、本発明の範囲内の修飾は、当業者には明らかであると理解される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US99/13680

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C07D 207/04, 207/06, 401/10; A61K 31/40 US CL : Please See Extra Sheet. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : Please See Extra Sheet.		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched NONE		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EAST, WEST		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A.	US 4,065,573 A (LEDNICER) 27 December 1977, see entire document.	1-31
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family search.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document published on or after the international filing date "C" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "E" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "F" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to underpin the principle or theory underlying the invention "G" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "H" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "I" document of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 03 NOVEMBER 1999		Date of mailing of the international search report 27 JAN 2000
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer JOSEPH K. MCKANE Telephone No. (703) 308-0196

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US99/13680

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Please See Extra Sheet.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US99/13680

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

US CL :

514/85, 91, 255, 424, 429, 617, 618, 619, 620, 621, 622; 544/106, 111, 168, 337, 338, 359, 360, 373, 383, 386, 387, 389;
546/276A; 548/413, 465, 517, 527, 541, 556, 568, 578, 579; 564/162, 163, 169, 170, 182

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched

Classification System: U.S.

514/85, 91, 255, 424, 429, 617, 618, 619, 620, 621, 622; 544/106, 111, 168, 337, 358, 359, 360, 373, 383, 386, 387, 389;
546/276A; 548/413, 465, 517, 527, 541, 556, 568, 578, 579; 564/162, 163, 169, 170, 182

BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION WAS LACKING

This ISA found multiple inventions as follows:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I, claim(s) 1-6, drawn to piperazine compounds of Formula I, pharmaceutical compositions, and methods of use.
Group II, claim(s) 7-11, drawn to compounds of Formula 2A, pharmaceutical compositions, and methods of use.
Group III, claim(s) 12-21, drawn to compounds of Formula 3A, pharmaceutical compositions, and methods of use.
Group IV, claim(s) 22-31, drawn to compounds of Formula 4A, pharmaceutical compositions, and methods of use.

The inventions listed as Groups I-IV do not relate to a single inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: Each group is drawn to structurally different and chemically divergent compounds.

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-コード (参考)
C 0 7 D 213/40		C 0 7 D 213/40	4 C 0 8 6
241/04		241/04	4 C 2 0 4
295/12		295/12	Z
307/52		307/52	
401/14		401/14	
403/14		403/14	
405/14		405/14	
// A 6 1 K 31/40		A 6 1 K 31/40	
31/4025		31/4025	
31/404		31/404	
31/4439		31/4439	
31/496		31/496	
31/662		31/662	
31/675		31/675	
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), AL, AM, A T, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, K G, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SG, SI, S K, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW		
(72)発明者	マレラ, マイケル アンソニー アメリカ合衆国 19341 ペンシルバニア州 イクストン, カリッジ レーン 32		
(72)発明者	クマー, ヴィレンドラ アメリカ合衆国 19301 ペンシルバニア州 パオリ, リーン サークル 14		
(72)発明者	ガウル, フォレスト アメリカ合衆国 19343 ペンシルバニア州 グレン ムーア, フェアビュー ロード 1781		
(72)発明者	チャン アン-チー アメリカ合衆国 55096 ミネソタ州 ロチェスター, シビック センター ドライブ シビック スクエア アパートメンツ, #225		
(72)発明者	グオ, デキ アメリカ合衆国 19460 ペンシルバニア州 フェニクスビル, レキシントン ドライブ 233		

Fターム(参考) 4C037 HA30
4C055 AA01 BA02 BA34 BB02 BB10
CA01 DA01
4C063 AA03 BB04 CC34 CC75 DD06
DD12 DD34 EE01
4C069 AA12
4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZA081
ZB111 ZB321 ZB331 ZB351
ZC022
4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC13
BC17 BC50 DA34 DA38 GA02
GA12 MA01 MA02 MA04 NA05
NA14 ZA08 ZB11 ZB33 ZB35
ZC02
4C204 BB01 BB09 CB03 DB26 EB02
FB01 GB01